

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4041123号
(P4041123)

(45) 発行日 平成20年1月30日 (2008. 1. 30)

(24) 登録日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 471/08

(2006. 01)

F I

C O 7 D 471/08

請求項の数 8 (全 317 頁)

(21) 出願番号 特願2004-501406 (P2004-501406)
(86) (22) 出願日 平成15年4月8日 (2003. 4. 8)
(65) 公表番号 特表2005-527602 (P2005-527602A)
(43) 公表日 平成17年9月15日 (2005. 9. 15)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2003/003721
(87) 国際公開番号 W02003/093267
(87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003. 11. 13)
審査請求日 平成18年4月5日 (2006. 4. 5)
(31) 優先権主張番号 PCT/EP02/04705
(32) 優先日 平成14年4月29日 (2002. 4. 29)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 500226786
アクテリオン ファマシューティカルズ
リミテッド
Actelion Pharmaceuticals Ltd
スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
アルシュビル ゲベルビーストラッセ
1 6
Gewerbestrass 16, CH
-4123 Allschwil, Swi
tzerland
(74) 代理人 100076141
弁理士 市之瀬 宮夫

最終頁に続く

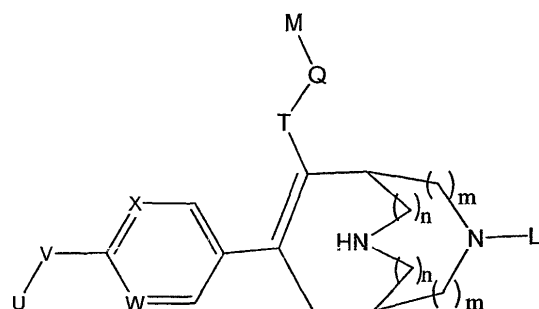
(54) 【発明の名称】 新規なジアザビシクロノネン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I

【化 1】



一般式 I

式中、

XおよびWは、独立して、窒素原子または -CH- 基を表し；

Vは、- (CH₂)_r - ; - A - (CH₂)_s - ; - CH₂ - A - (CH₂)_t - ; - (CH₂)_s - A - ;
- (CH₂)₂ - A - (CH₂)_u - ; - A - (CH₂)_v - B - ; - CH₂ - CH₂ - CH₂ - A - CH₂ - ; - A -
- CH₂ - CH₂ - B - CH₂ - ; - CH₂ - A - CH₂ - CH₂ - B - ; - CH₂ - CH₂ - CH₂ - A - CH₂ -
CH₂ - ; - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - A - CH₂ - ; - A - CH₂ - CH₂ - B - CH₂ - CH₂ - ; - C

$H_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$; または $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ を表し;

A および B は、独立して、 $-O-$; $-S-$; $-SO-$; または $-SO_2-$ を表し;

U は、アリール; またはヘテロアリールを表し;

T は、 $-CON(R^1)-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$; または $-COO-$ を表し;

R^1 は、水素; 低級アルキル; 低級アルケニル; 低級アルキニル; シクロアルキル; アリール; またはシクロアルキル-低級アルキルを表し;

Q は、低級アルキレン; または低級アルケニレンを表し;

M は、水素; シクロアルキル; アリール; ヘテロシクリル; またはヘテロアリールを表し;

L は、 $-R^3$; $-COR^3$; $-COOR^3$; $-CONR^2R^3$; $-SO_2R^3$; $-SO_2NR^2R^3$; または $-COCH(\text{アリール})_2$ を表し;

R^2 は、水素; 低級アルキル; 低級アルケニル; シクロアルキル; またはシクロアルキル-低級アルキルを表し;

R^3 は、水素; 低級アルキル; 低級アルケニル; シクロアルキル; アリール; ヘテロアリール; ヘテロシクリル; シクロアルキル-低級アルキル; アリール-低級アルキル; ヘテロアリール-低級アルキル; ヘテロシクリル-低級アルキル; アリールオキシ-低級アルキル; ヘテロアリールオキシ-低級アルキルを表し、ここで、これらの基は、非置換でも、またはヒドロキシ、 $-O-COR^2$ 、 $-COOR^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-CONR^2R^{2'}$ 、モルホリン-4-イル- $CO-$ 、(4-低級アルキル-ピペラジン-1-イル)- $CO-$ 、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4R^{4'}$ 、または低級アルキルの基により、モノ-、ジ-またはトリ-置換されていてもよく;

$R^{2'}$ は、水素; 低級アルキル; 低級アルケニル; シクロアルキル; またはシクロアルキル-低級アルキルを表し;

R^4 および $R^{4'}$ は、独立して、水素; 低級アルキル; シクロアルキル; シクロアルキル-低級アルキル; ヒドロキシ-低級アルキル; $-COOR^2$; または $-CONH_2$ を表し; m および n は、整数 0 または 1 を表し、但し、m が整数 1 を表す場合、n は整数 0 であり、n が整数 1 を表す場合、m は整数 0 であることを条件とし、m および n が整数 0 を表す場合を除く;

p は、整数 1、2、3 または 4 であり;

r は、整数 3、4、5 または 6 であり;

s は、整数 2、3、4 または 5 であり;

t は、整数 1、2、3 または 4 であり;

u は、整数 1、2 または 3 であり;

v は、整数 2、3 または 4 である;

ここで、前記低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン、低級アルケニレン、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールオキシは、下記の意味を有する:

低級アルキルは、1 乃至 7 個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分岐鎖基を意味し、ハロゲンで任意に置換されていてもよい;

低級アルコキシは $R-O$ 基で示され、R は低級アルキルである;

低級アルケニルは、オレフィン結合を含み、2 乃至 7 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖基を意味し、ハロゲンで任意に置換されていてもよい;

低級アルキニルは、三重結合を含み、2 乃至 7 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖基を意味し、ハロゲンで任意に置換されていてもよい;

低級アルキレンは、1 乃至 7 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の 2 価の基を意味し、ハロゲンで任意に置換されていてもよい;

低級アルケニレンは、オレフィン結合を含み、2 乃至 7 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の 2 価の基を意味し、ハロゲンで置換されていてもよい;

シクロアルキルは、3乃至7個の炭素原子を有する飽和の環式炭化水素環系を意味し、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルケニレン、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ、低級アルキレンジオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^1S(O_2)R^{1'}$ 、 $-C(O)NR^1R^{1'}$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、または $-SO_2NR^1R^{1'}$ により任意にモノ-または多置換されていてもよく、ここで、 $R^{1'}$ は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはシクロアルキル-低級アルキルを表し；低級アルキレンオキシは、一端が酸素原子で置換された低級アルキレンを言い、低級アルキレンジオキシは、各端が酸素原子で置換された低級アルキレンを言う；

アリールは、フェニル、ナフチル、またはインダニル基を表し、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール環と5員または6員環を形成する低級アルケニレンもしくは低級アルキレン、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-NR^1C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^1S(O_2)R^{1'}$ 、 $-C(O)NR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、またはベンジルオキシにより任意にモノ-または多置換されていてもよく、 $R^{1'}$ は前記したものと同義である；

アリールオキシはAr-O基で示され、Arはアリールである；

ヘテロシクリルは、1個のまたは同一もしくは異なってもよい2個の窒素、酸素または硫黄原子を含み、飽和または非芳香族不飽和の5員、6員もしくは7員環を意味し、これらの環は、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されていてもよく、窒素原子は、存在するならば、 $-COOR^2$ 基で置換されていてもよい；

ヘテロアリールは、1個乃至4個の窒素原子を含む6員芳香族環；1個乃至3個の窒素原子を含むベンゼン環縮合6員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素もしくは1個の硫黄原子を含む5員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素もしくは1個の硫黄原子を含むベンゼン環縮合5員芳香族環；1個の酸素および1個の窒素原子を含む5員芳香族環もしくはそのベンゼン縮合環；1個の硫黄および1個の窒素原子を含む5員芳香族環もしくはそのベンゼン縮合環；2個の窒素原子を含む5員芳香族環もしくはそのベンゼン縮合環；または3個の窒素原子を含む5員芳香族環もしくはそのベンゼン縮合環を意味し、これらの環は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-N(R^1)COR^{1'}$ 、 $-N(R^1)SO_2R^{1'}$ 、 $-CONR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、別のアリール、別のヘテロアリール、別のヘテロシクリルで置換されていてもよく、 $R^{1'}$ は前記したものと同義である；

ヘテロアリールオキシはHet-O基で示され、Hetはヘテロアリールである；
で示される化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項2】

X、W、V、U、T、Q、LおよびMが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
nが0であり、
mが1である請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項3】

X、W、V、U、T、Q、M、mおよびnが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
Lが、 $-COR^{3''}$ ； $-COOR^{3''}$ ；または $-CONR^{2''}R^{3''}$ を表し、

$R^{2''}$ および $R^{3''}$ が、独立して、低級アルキルまたは低級シクロアルキル-低級アルキルを表し、ここで、低級アルキルおよび低級シクロアルキル-低級アルキルは、未置換で

10

20

30

40

50

も、またはハロゲン、-CN、-OH、-OCOCH₃、-CONH₂、-COOH、もしくは-NH₂でモノ置換されていてもよい請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項4】

X、W、V、U、L、mおよびnが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
Tが-CON(R¹)-を表し、
Qがメチレンを表し、
Mが、水素、アリールまたはヘテロアリールを表す請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項5】

X、W、U、L、T、Q、M、mおよびnが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
Vが、-CH₂CH₂O-；-CH₂CH₂CH₂O-；または-OCH₂CH₂O-を表す請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項6】

V、U、T、Q、M、L、mおよびnが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
XおよびWが、-CH-基を表す請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項7】

X、W、V、Q、T、M、L、mおよびnが、前記一般式Iで定義したものと同義であり、
Uが、モノ-、ジ-、またはトリ-置換フェニルであり、ここで、置換基は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである請求項1記載の化合物、
あるいはその薬理学的に許容可能な塩。

【請求項8】

下記の化合物からなる群から選ばれる請求項1記載の化合物；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-(2-チオフエン-2-イルアセチル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イル-メチルエステル；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-(キノキサリン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル；

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-(ベンゾ[b]チオフエン-3-カルボニル)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イル-メチルエステル；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イル-メチルエステル；

(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-フェニルメタンスルホニル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル；

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-メチルアミド；

10

20

30

40

50

- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-{6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸エチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3-メトキシフェニル)エチル]メチル-アミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-メチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;
- N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル)-2-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-アセトアミド;
- N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル(3-フェニルプロピル)アミド;

- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-アセチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロボキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]メチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルメチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-o-トリルオキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(3-イソプロピルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- (1R*, 5S*)-5-[7-{4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソ-ペンタン酸；
- (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸；
- (1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸-2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル；
- 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸；
- 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸メチルエステル；
- (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルシクロプロピルアミド；
- (1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロ

10

20

30

40

50

ピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(2-フルオロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルフェネチルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

10

20

30

40

50

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)-カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルカルバモイル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-

10

20

30

40

50

イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸;

(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{[2-(2

10

20

30

40

50

,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{[2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{[2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸;

5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{[2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸;

(2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-メチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

10

20

30

40

50

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド] 3-ジメチルアミド;

10

20

30

40

50

(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド] 3-ジエチルアミド;

(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸メチルエステル;

(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸エチル エステル;

(1R*, 5S*)-3-メタンスルホニル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-エタンスルホニル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 エチル エステル;

4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-4-オキソ酪酸;

3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ)プロピオン酸エチルエステル;

4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ)酪酸エチル エステル;

(1R*, 5S*)-3-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(2-ヒドロキシアセチル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1S*, 5R)-((3R)-3-ヒドロキシブチリル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-((1R*, 2S*)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-((1S*, 2R*)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソペンタン酸;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-

10

20

30

40

50

イル)-5-オキソペンタン酸エチルエステル;

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソペンタン酸メチルエステル;

(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-ペンタン酸;

(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-ペンタン酸;

10

5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-4-オキソ-酪酸;

(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド] 9-ジメチルアミド;

(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸メチルエステル;

20

(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸エチルエステル;

3-[(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]プロピオン酸エチルエステル;

4-[(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]酪酸エチルエステル;

30

(1R*, 5S*)3-ホルミル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

3-[(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸;

3-[(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]プロピオン酸;

40

4-[(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]酪酸;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-(4-カルバモイルブチリル)-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)

50

プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R, 5S)-9-((3S)-3-ヒドロキシブチリル)-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-メタンスルホニル-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-9-エタンスルホニル-7-{4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルシクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-6-フルオロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

10

20

30

40

50

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-(5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンタノイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(2-テトラゾール-1-イルアセチル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-(5-オキソ-5-ピペラジン-1-イルペンタノイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R, 5S)-3-((2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R, 5S)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブromoベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキ

10

20

30

40

50

シベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R *, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4ジメトキシベンジル)アミド;

(1R *, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-

10

20

30

40

50

3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(1R*, 5S)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;及び
(1S, 5R)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 I の新規化合物に関する。本発明は、式 I の化合物の 1 種または 2 種以上を含有する医薬組成物、とりわけ心血管障害および腎不全におけるレニン阻害剤としての医薬組成物の使用に関する。これらの化合物は、他のアスパルチルプロテアーゼ類の阻害剤であるときとみなすことができ、それゆえ、マラリア治療用のプラスメプシン阻害剤として、また真菌感染症治療のためのカンジダ・アルビカンス分泌アスパルチルプロテアーゼの阻害剤として有用であろう。

【0002】

レニン・アンギオテンシン系 (RAS) において、生理活性物質であるアンギオテンシン II (Ang II) が、2 段階機構によって生成される。特異性の高い酵素であるレニンがアンギオテンシノーゲンを切断して、アンギオテンシン I (Ang I) とする。これがさらに、それほど特異的ではないアンギオテンシン変換酵素 (ACE) によって処理されて、Ang II になる。Ang II は、AT₁ および AT₂ と呼ばれる少なくとも 2 つの受容体サブタイプに作用することが知られている。AT₁ は、Ang II の既知の機能のほとんどを伝達するようであるが、AT₂ の役割はいまだ不明である。

【0003】

RAS の調節は、心血管疾患の治療における大きい進歩を意味している。ACE 阻害剤および AT₁ 遮断剤は、高血圧の治療のためにすでに受入れられている (非特許文献 1 参照)。さらに、ACE 阻害剤は、腎保護のために (非特許文献 2 参照)、うっ血性心不全の予防に (非特許文献 3 参照) および心筋梗塞の予防に (非特許文献 4 参照) 使用されている。

【非特許文献 1】W・H・ベルケンハーゲル (Berkenhager)、J・L・リード (Reid) (編) : 高血圧 (Hypertension)、アムステルダム、エルセヴィア・サイエンス・パブリッシング・カンパニー、1996 年、489-519 頁の B・ウェーバー (Waeber) ら、「レニン・アンギオテンシン系：実験的高血圧およびヒトの高血圧における役割」; M・A・ウェーバー (Weber)、アメリカン・ジャーナル・オブ・ハイパテンション (Am. J. Hypertens.)、1992、5、247 S

【非特許文献 2】M・E・ローゼンベルク (Rosenberg) ら、キドニー・インタナショナル (Kidney International)、1994、45、403; J・A・ブライヤー (Breyer) ら、キドニー・インタナショナル、1994、45、S156)、うっ血性心不全の予防に (D・E・ヴォーン (Vaughan) ら、カーディオヴァスキュラー・リサーチ (Cardiovasc. Res.)、1994、28、159; F・フオウアド=タラジ (Fouad-Tarazi) ら、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン (Am. J. Med.)、1988、84 (補遺 3 A)、83

10

20

30

40

50

【非特許文献3】D・E・ヴォーン(Vaughan)ら、カーディオヴァスキュラー・リサーチ(Cardiovasc. Res.)、1994、28、159；F・フォウアド＝タラジ(Fouad-Tarazi)ら、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン(Am. J. Med.)、1988、84(補遺3A)、83

【非特許文献4】M・A・ファイファー(Pfeiffer)ら、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(N. engl. J. Med.)、1992、327、669

【0004】

レニン阻害剤開発の理論的根拠は、レニンの特異性である(非特許文献5参照)。レニンに対して既知の唯一の基質が、アンギオテンシノーゲンであり、これはレニンによって(生理的条件下で)プロセッシングを受けうるだけである。これに対し、ACEは、Ang I 10
以外にブラジキニンをも切断でき、セリンプロテアーゼであるキマーゼによって代替される(非特許文献6参照)。かくして、患者でのACE阻害はブラジキニン蓄積に至らしめ、これが咳(5-20%)ならびに致命的となる可能性のある血管運動神経性浮腫(0.1-0.2%)の原因となる(非特許文献7参照)。キマーゼはACE阻害剤によって阻害されない。それゆえ、ACE阻害剤処置患者において、Ang IIの生成がなお可能である。他方、AT₁受容体の(たとえばロサルタンによる)遮断は、AT₁受容体の遮断によってその濃度が劇的に上昇したAng IIに他のAT受容体サブタイプを過剰暴露させることになる。このことは、AT₁受容体拮抗物質の安全性および効果のプロフィールに関して深刻な問題を提起するかもしれない。要するに、レニン阻害剤は、安全性に関してACE阻害剤およびAT₁遮断剤と異なると期待されるだけでなく、より 20
重要なことであるが、それらのRAS遮断効果についても異なると期待される。

【非特許文献5】H・D・クライネルト(Kleinert)、カーディオヴァスキュラー・ドラッグズ(Cardiovasc. Drugs)、1995、9、645

【非特許文献6】A・フサイン(Husain)、ジャーナル・オブ・ハイパテンション、1993、11、1155

【非特許文献7】Z・H・イズレイリ(Israili)ら、アナルズ・オブ・インターナル・メディシン(Annals of Internal Medicine)、1992、117、234

【0005】

レニン阻害剤は、それらのペプチド擬似性のために経口活性が不十分であるので(非特許文献8参照)、それらを用いたきわめて限られた臨床経験(非特許文献9参照)が得られているだけである。数種の化合物の臨床開発が、この問題ならびに製品の高価格のゆえに中止されている。4つのキラル中心をもつ1種の化合物のみが、臨床試験に入っている(非特許文献10参照)。このように、大規模に調製でき、代謝に対して安定で、経口で生体利用率がよく、可溶性が十分なレニン阻害剤は、見つかっておらず、探索されている。最近、高いガラス器内活性を示す最初の非ペプチドレニン阻害剤類が記載されている(非特許文献11、特許文献1参照)。しかしながら、これらの化合物の開発状況は不明である。

【非特許文献8】H・D・クライネルト(Kleinert)、カーディオヴァスキュラー・ドラッグズ、1995、9、645

【非特許文献9】M・アジジ(Azizi)ら、ジャーナル・オブ・ハイパテンション、1994、12、419；J・M・ニューテル(Neutel)ら、アメリカン・ハート・ジャーナル(Am. Heart J.)、1991、122、1094 40

【非特許文献10】J・ラフエル(Rahuel)ら、ケミストリー・アンド・バイオロジー(Chem. Biol.)、2000、7、493；N・E・ミーリー(Mealy)、ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー(Drugs of the Future)、2001、26、1139

【非特許文献11】C・エフナー(Oefner)ら、ケミストリー・アンド・バイオロジー、1999、6、127

【特許文献1】国際公開第97/09311；H・P・メルキ(Marki)ら、イル・ファルマコ(Il Farmaco)、2001、56、21

【発明の開示】

【0006】

本発明は、非ペプチド性で、低分子量のレニン阻害剤の同定・確認に関するものである。組織のレニン・キマーゼ系が活性化されて、腎、心および血管のリモデリング、アテローム性動脈硬化、あるいは再狭窄などの病的に変化した局所機能に至らしめる可能性のある血圧調節の範囲を超えた適応症において活性な持続性の経口活性レニン阻害剤を記述する。

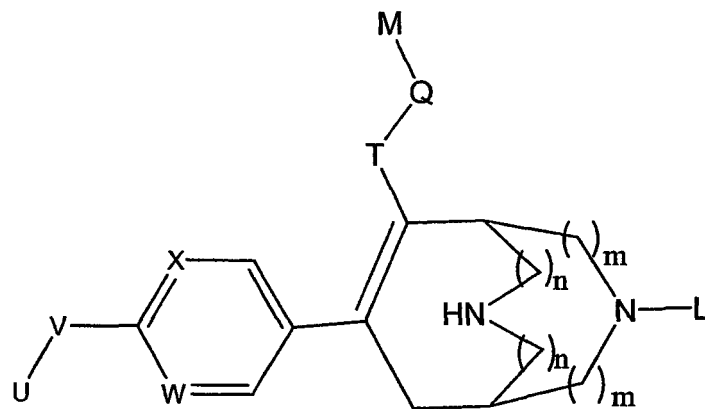
【0007】

本発明は非ペプチド性レニン阻害剤を記載する。

特に、本発明は、下記一般式 I で示される新規な化合物に関する。

【0008】

【化2】



式 I

【0009】

式中、

XおよびWは、独立して、窒素原子または -CH- 基を表し；

Vは、 $-(CH_2)_r-$ ； $-A-(CH_2)_s-$ ； $-CH_2-A-(CH_2)_t-$ ； $-(CH_2)_s-A-$ ； $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$ ； $-A-(CH_2)_v-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ；または $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ を表し；

AおよびBは、独立して、 $-O-$ ； $-S-$ ； $-SO-$ ；または $-SO_2-$ を表し；

Uは、アリール；またはヘテロアリールを表し；

Tは、 $-CON(R^1)-$ ； $-(CH_2)_pOCO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$ ；または $-COO-$ を表し；

R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリール；またはシクロアルキル-低級アルキルを表し；

Qは、低級アルキレン；または低級アルケニレンを表し；

Mは、水素；シクロアルキル；アリール；ヘテロシクリル；またはヘテロアリールを表し；

10

20

30

40

50

Lは、 $-R^3$ ； $-COR^3$ ； $-COOR^3$ ； $-CONR^2R^3$ ； $-SO_2R^3$ ； $-SO_2NR^2R^3$ ；または $-COCH(アリール)_2$ を表し；

R^2 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；またはシクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^3 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；シクロアルキル-低級アルキル；アリール-低級アルキル；ヘテロアリール-低級アルキル；ヘテロシクリル-低級アルキル；アリールオキシ-低級アルキル；ヘテロアリールオキシ-低級アルキルを表し、これらの基は、非置換でも、またはヒドロキシ、 $-OCOR^2$ 、 $-COOR^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-CONR^2R^{2'}$ 、モルホリン-4-イル-CO-、(4-低級アルキル-ピペラジン-1-イル)-CO-、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4R^{4'}$ 、または低級アルキルの基により、モノ-、ジ-またはトリ-置換されていてもよい。

10

$R^{2'}$ は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；またはシクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^4 および $R^{4'}$ は、独立して、水素；低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル； $-COOR^2$ ；または $-CONH_2$ を表し；

mおよびnは、整数0または1を表し、ただし、mが整数1を表す場合、nは整数0であり、nが整数1を表す場合、mは整数0であり；

20

pは、整数1、2、3または4であり；

rは、整数3、4、5または6であり；

sは、整数2、3、4または5であり；

tは、整数1、2、3または4であり；

uは、整数1、2または3であり；

vは、整数2、3または4である。

あるいは、一般式Iの化合物は、その薬理学的に許容可能な塩であってもよい。

30

【0010】

一般式Iの定義において、もし他のところで述べられていないなら、用語の低級アルキルは、1乃至7個、好ましくは1乃至4個の炭素原子をもつ飽和の直鎖および分岐鎖基を意味し、これはハロゲンによって任意に置換されうる。低級アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびヘプチルがある。メチル、エチル、およびイソプロピル基が好ましい。

【0011】

用語の低級アルコキシは、R-O基で示され、Rは低級アルキルである。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシである。

40

【0012】

用語の低級アルケニルは、オレフィン結合を含み、2乃至7個、好ましくは2乃至4個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖基を意味し、このものはハロゲンで任意に置換されてもよい。低級アルケニルの例は、ビニル、プロペニルまたはブテニルである。

【0013】

用語の低級アルキニルは、三重結合を含み、2乃至7個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖基を意味し、このものはハロゲンで任意に置換されてもよい。低級アルキニルの例は、エチニル、プロピニルまたはブチニルである。

【0014】

用語の低級アルキレンは、1乃至7個、好ましくは1乃至4個の炭素原子の直鎖および分

50

岐鎖の2価の基を意味し、ハロゲンで任意に置換されてもよい。低級アルキレンの例は、エチレン、プロピレンまたはブチレンである。

【0015】

用語の低級アルケニレンは、オレフィン結合を有し、2乃至7個、好ましくは2乃至4個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖の2価の基を意味し、ハロゲンで置換されていてもよい。低級アルケニレンの例は、ビニレン、プロペニレンおよびブテニレンである。

【0016】

用語の低級アルキレンジオキシは、低級アルキレンの両末端が酸素原子で置換されたものを意味する。低級アルキレンジオキシ基の例は、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシが好ましい。

【0017】

用語の低級アルキレンオキシは、低級アルキレンの1末端に酸素原子が置換されているものを意味する。低級アルキレンオキシ基の例は、メチレンオキシ、エチレンオキシおよびプロピレンオキシが好ましい。

【0018】

用語のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素または沃素を意味し、好ましくはフッ素、塩素および臭素である。

【0019】

用語のシクロアルキルは、3乃至7個の炭素原子をもつ飽和の環式炭化水素環系を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルがあり、このものは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルケニレン、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ、低級アルキレンジオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^1S(O_2)R^{1'}$ 、 $-C(O)NR^1R^{1'}$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、または $-SO_2NR^1R^{1'}$ により任意にモノ-または多置換されていてもよい。ここで、 $R^{1'}$ は、ハロゲン；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリール；またはシクロアルキル-低級アルキルを表す。シクロプロピル基が好ましい基である。

【0020】

用語のアリールは、フェニル、ナフチルまたはインダニル基、好ましくはフェニル基を言い、このものは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール環と5員または6員環を形成する低級アルケニレンもしくは低級アルキレン、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-NR^1C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^1S(O_2)R^{1'}$ 、 $-C(O)NR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、またはベンジルオキシにより任意にモノ-または多置換されていてもよい。ここで、 $R^{1'}$ は上記に示した意味を有する。好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルキル、 CF_3 、 OCF_3 である。

【0021】

用語のアリーリオキシはAr-Oで示され、ここでArはアリールである。アリーリオキシ基の一例はフェノキシである。

【0022】

用語のヘテロシクリルは、1個または同一もしくは異なってもよい2個以上の窒素、酸素または硫黄原子を含み、飽和または不飽和（ただし、芳香族でない）の5員、6員または7員環を意味し、これらの環は、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されてもよい。窒素原子は、もし存在するなら、 $-COOR^2$ 基で置換されてもよい。このような環の例は、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピラゾリル、ピラゾリジニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルである。

10

20

30

40

50

【0023】

用語のヘテロアリールは、1個乃至4個の窒素原子を含む6員芳香族環；1個乃至3個の窒素原子を含むベンゼン環縮合6員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素または1個の硫黄原子を含む5員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素または1個の硫黄原子を含むベンゼン環縮合5員芳香族環；1個の酸素および1個の窒素原子を含む5員芳香族環およびそのベンゼン縮合環；1個の硫黄および1個の窒素原子を含む5員芳香族環およびそのベンゼン縮合環；2個の窒素原子を含む5員芳香族環およびそのベンゼン縮合環；または3個の窒素原子を含む5員芳香族環およびそのベンゼン縮合環を意味する。このような環の例は、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリル、トリアジニル、チアジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、クマリニル、ベンゾチオフェニル、キナゾリニル、キノキサリニルである。これらの環は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-CF^3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-N(R^1)COR^{1'}$ 、 $-N(R^1)SO_2R^{1'}$ 、 $-CONR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、別のアリール、別のヘテロアリール、別のヘテロシクリル等で置換されていてもよい。ここで、 $R^{1'}$ は上記に記載した意味を有する。

10

【0024】

用語のヘテロアリールオキシはHet-O基で示され、ここで、Hetはヘテロアリールである。

20

【0025】

用語の sp^3 -混成軌道とは、炭素原子についていい、この炭素原子はその周りに正四面体型に配置された4個の置換基に対して4個の結合を形成する。

【0026】

用語の薬理学的に許容可能な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、蟻酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等で、生体に対して非毒性である無機酸または有機酸との塩、あるいは一般式Iの化合物が本来酸性である場合、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリまたはアルカリ土類塩基のような無機塩基との塩を包含する。

30

【0027】

一般式Iの化合物は、2個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有することができ、また光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマー ラセミ体、ジアステレオマー ラセミ体混合物、およびこれらの医薬品として許容し得る塩の形態で製造してもよい。

【0028】

本発明は、これらの形態のすべてを包含する。混合物はそれ自体既知の方法、例えば、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLCまたは結晶化により分離してもよい。

40

【0029】

好ましい化合物のグループは、X、W、V、U、T、Q、LおよびMが前記一般式Iで定義されたものと同一であり、

nが0であり、

mが1である、一般式Iの化合物である。

【0030】

一般式Iの好ましい化合物の別のグループは、X、W、V、U、T、Q、M、mおよびnが一般式Iで定義されたものと同じであり、

50

Lが、 $-\text{COR}^{3''}$ ； $-\text{COOR}^{3''}$ ；または $-\text{CONR}^{2''}\text{R}^{3''}$ を表し；

$\text{R}^{2''}$ および $\text{R}^{3''}$ は、独立して、低級アルキルまたは低級シクロアルキル-低級アルキルを表し、これらの低級アルキルおよび低級シクロアルキル-低級アルキルは、非置換またはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ または $-\text{NH}_2$ でモノ置換されている化合物である。

【0031】

一般式 I の好ましい化合物の別のグループは、X、W、V、U、L、mおよびnが一般式 I で定義されたものと同じであり、

Tが $-\text{CON}(\text{R}^1)-$ を表し；

Qがメチレンを表し；

Mが、水素；アリールまたはヘテロアリールを表す化合物である。

【0032】

一般式 I のさらに一層好ましい化合物は、X、W、U、L、T、Q、M、mおよびnが一般式 I で定義されたものと同じであり、

Vが、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を表す化合物である。

【0033】

一般式 I のさらに一層好ましい化合物は、V、U、T、Q、M、L、mおよびnが一般式 I で定義されたものと同じであり、

XおよびWが、 $-\text{CH}-$ 基を表す化合物である。

【0034】

一般式 I のまた更に好ましい化合物は、X、W、V、T、M、L、mおよびnが一般式 I で定義されたものと同じであり、

Uが、モノ-、ジ-、またはトリ-置換フェニルであり、ここで、置換基は、ハロゲン；低級アルキルまたは低級アルコキシである化合物である。

【0035】

一般式 I の特に好ましい化合物は、下記の化合物からなる群から選ばれる；

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-クロロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル；

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-クロロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル；

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,4-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド；

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-プロモ-3-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-アセチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-エチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシアノ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-o-トリルオキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

20

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}6-[3-(2-メトキシ-ベンジロキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-m-トリルオキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

40

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-プロモフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-イソプロピルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-ブロモフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-o-トリルオキシ-プロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-tert-ブチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-エチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,4-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-m-トリルオキシエトキシ)フェニル]-3,9-ジアザ

50

ビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジ-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-トリフルオロ-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド,

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(m-トリルオキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸フェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-フェノキシプロピル)-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-アセチル-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-プロピオニルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(2R)- および (2S)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル)-N-メチル-2-

50

フェニルプロピオンアミドの1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-tert-ブチル-6-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-メトキシ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(4-tert-ブチル-2-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(3,5-ジメトキシフェノキシ)エチル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-イソ-プロピルフェノキシ)エチル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(3-ブロモフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-p-トリルオキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-酢酸2-((1R*, 5S*)-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2-オキシエチルエステル;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3-(2-シアノアセチル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-アセチルアミノアセチル)-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)-エチル]メチルアミド;

50

(1R, 5S)-3-((4R)-2-アセチルアミノ-4-メチルペンタノイル)-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミドおよび(1S, 5R)-3-((4R)-2-アセチルアミノ-4-メチルペンタノイル)-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミドの1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ)メチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[(3R*)-3-(2-クロロ-フェニル)ブチル]メチルアミドおよび(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロphエン-オキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[(3S*)-3-(2-クロロフェニル)ブチル]メチルアミドの1:1の混合物;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(4-フェニルブチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(3-フェノキシプロピル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(4-フェニルフェネチル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-bエンzo[1,3]ジオキソール-5-イルプロピル)メチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]メチル-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]メチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(2-p-トリルオキシエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビ-シクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ジエチルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(2-ピリジン-2-イルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)シクロプロピルアミド; 10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]メチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル-(3-トリフルオロメチル)-アミド; 20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]メチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3,5-ジメトキシ)メチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)メチルアミド; 30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)エチルアミド; 40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)イソプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-5-[7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(50

メチル-フェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸;

(1S, 5R)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-((2R*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)]アミドおよび(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-((2S*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)]アミドの1:1の混合物;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチル-)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-m-トリロキシ-エチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチル-フェノキシ)エチル]アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-フルオロ-フェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-アミド; 10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミドおよび(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミドの1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロ-メチル)アミド; 20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロ)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル; 30

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-フルオロ)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-メチル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル; 40

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル; 50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド;

30

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルアミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルアミドの1:1の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)エチルアミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ)エチルアミドの1:1の混合物;

40

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ)ア

50

ミドの 1 : 1 の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチル)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチル)アミドの 1 : 1 の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチル)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチル-エンyl)アミドの 1 : 1 の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1R 4S-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-m-トリルオキシ-エチル)アミドの 1 : 1 の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ)アミドの 1 : 1 の混合物;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-アミドの 1 : 1 の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシ-フェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の 1 : 1 の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチル-フェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の 1 : 1 の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-(6-(シクロプロピルフェネチル-カルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-(6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1-混合物;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ)-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)エチル]アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-メトキシ-フェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-メチル-フェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(2-p-トリルエチル)アミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリ

50

フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチル-カルバモイル]-7-}4-[

50

3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}

50

4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 メチルエステル;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]アミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソ-ペンタン酸;

50

シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[2-(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[2-(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6

50

-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロ-ベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

50

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロブ

50

ロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3

50

-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

10

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

20

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

30

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

(rac.)-(3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチル-カルバモイル)-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

40

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザ-ビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビスシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

50

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-フルオロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-トリフルオロメチルベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-メチルベンジル)シクロプロピル-アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)エチル]アミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-フルオロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(

50

2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジル-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)エチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(1R, 5S)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミドおよび(1S, 5R)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミドの1:1の混合物;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-(3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)-シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-

50

ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の 1 : 1 の混合物;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の 1 : 1 の混合物;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジル-シクロプロピルアミド;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸の 1 : 1 の混合物;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステルおよび (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの 1 : 1 の混合物;

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸の 1 : 1 の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミドおよび (rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-メチルアミドの 1 : 1 の混合物;

40

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)-シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒ

50

ドロキシ-5-オキソペンタン酸の1 : 1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブ
ロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベ
ンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピ
ル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソ
ペンタン酸の1 : 1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,
9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]-シク
ロプロピルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,
9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ-ベ
ンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,
9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(p-トリル-エチル)
アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-
ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルア
ミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-
ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベン
ジル)-アミド;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[(2-クロロ-
ベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル
}-5-オキソ-ペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(4-ブロモフ
ェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキ
ソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロ
ピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イ
ル}-5-オキソ-ペンタン酸;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロ
ピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6
-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロ
ピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル
}-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロ

50

ピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルシクロプロピル-アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)-エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-ο-トリルエチル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-エチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-

50

フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6

50

-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルシクロプロピルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}

50

4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-ペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピル-フェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フ

50

エニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

30

(1R, 5S)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドおよび(1S, 5R)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドの1:1の混合物;

40

(1R, 5S)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミドおよび(1S, 5R)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミドの1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル

50

} -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)エチル]アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸および(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シ

50

クロプロピル-((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-フェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピ

50

ル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド;

20

(rac.)-酢酸(1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)シクロプロピルアミノ]-メチル}フェニル)エチル エステル;

(rac.)-酢酸(1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)-シクロプロピルアミノ]メチル}フェニル)エチル エステル;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)-アミド;

(rac.)-酢酸(1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-フェニル)エチル エステル;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸および(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フ

50

フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルシクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)-エチル]アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-エチル]アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メトキ

50

シベンジル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(5-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-フルオロ-2-メチル-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(4-フルオロベンジル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)-アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)-エチル]アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-メチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-エチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-アミノアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プ

50

ロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(3-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロ-メチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチル-ベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)シクロ-プロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド; 10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド; 20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-シクロプロピルアミド; 30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド; 40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フル 50

オロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ-エトキシ)-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロ-ベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチル-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチル-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチ

50

ルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド。

【0036】

一般式 I の最も好ましい化合物は、以下に記載する化合物からなる群から選択される化合物である。

40

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-(2-チオフェン-2-イルアセチル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イル-メチルエステル;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プ

50

ロポキシ]フェニル}-3-(キノキサリン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニル)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-イル-メチルエステル;

10

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシ-ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-フェニルメタンスルホニル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-メチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-}6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(4-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3-クロロフェニル)エチル]メチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸エチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3-メトキシフェニル)エチル]メチル-アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

10

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-メチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

30

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)-プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチルエステル;

(rac.)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル)-2-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-アセトアミド;

(rac.)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチル(3-フェニルプロピル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-

50

3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-アセチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]メチル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジルメチルアミド; 10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジ-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-o-トリルオキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-イソプロピルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミド; 20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-5-[7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(メチル-フェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド; 30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル-フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸; 40

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2 50

,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 メチルエステル;

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドおよび(1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミドの1:1の混合物;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンジル-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)エチルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-フェネチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸[2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオ

50

ロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

10

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

20

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

30

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

40

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エ

50

ン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1：1の混合物；

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド；

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル(3,5-ジメトキシ-ベンジル)アミド；

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸；

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸；

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸；

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸；

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸；

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸；

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノ

50

ン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の 1 : 1 の混合物;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6

50

-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸および (rac.)-(2S*,

50

3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸の1:1の混合物;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-メチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチルエステル;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6

50

-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[2-(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[2-(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸;

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチル-フェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)エチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 3-ジメチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 3-ジエチルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸メチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,

50

6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸エチル エステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-メタンスルホニル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-エタンスルホニル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル;

(rac.)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-4-オキソ-酪酸;

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸 エチル エステル;

20

(rac.)4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)-アミノ]酪酸エチル エステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-ヒドロキシアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(1S, 5R)-3-((3R)-3-ヒドロキシブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-((1R*, 2S*)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドおよび(rac.)-(1R*, 5S*)-3-((1S*, 2R*)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)シクロプロピルアミドの1:1の混合物;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソ-ペンタン酸;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 メチルエステル;

10

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-ペンタン酸および(rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の1:1の混合物;

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸;

20

(rac.)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-4-オキソ-酪酸;

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 9-ジメチルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸メチルエステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸エチル エステル;

(rac.)-3-[(1R*, 5S*)-(6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸 エチル エステル;

40

(rac.)-4-[(1R*, 5S*)-(6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)-アミノ]酪酸エチル エステル;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-ホルミル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

50

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸;

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)-アミノ]プロピオン酸;

(rac.)-4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)-アミノ]酪酸;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(1R, 5S)-9-((3S)-3-ヒドロキシブチリル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メタンスルホニル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-エタンスルホニル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェ

50

ニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-シクロプロピルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)シクロプロピル-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチル-ベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロ-ベンジル)アミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)-アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンタノイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-テトラゾール-1-イルアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-ベンジル)シクロプロピルアミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(5-オキソ-5-ピペラジン-1-イルペンタノイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(1R, 5S)-3-((2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドおよび(1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドの1:1の混合物;

10

(1R, 5S)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドおよび(1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミドの1:1の混合物;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブromoベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-エチルアミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(6-クロロベンゾ-[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド;

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロ-ベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロ-メチルベンジル)シクロプロピルアミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド;

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド;

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロ-3-トリフルオロ-メチルベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロ

50

ロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド;

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド;

30

(rac.)-(1R, 5S)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド;

(rac.)-(1S, 5R)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド。

【0037】

一般式 I の化合物および薬理的に許容可能な同化合物の塩を、例えば薬剤の組成の形で薬物療法学として用いることが期待できる。これらは、特に、心血管疾患および腎疾患の治療および／または予防に使用することが期待できる。このような疾患の例としては、高血圧症、冠状動脈性心臓病、心不全、腎不全 (renal insufficiency)、腎虚血、心筋虚血、および腎不全 (renal failure) がある。これらは、バルーンまたはステントによる血管形成後の再狭窄の予防、勃起障害、糸球体腎炎、緑内障の治療にも用いることができる。さらに、これらは、糖尿病性合併症、血管手術または心臓手術または臓器移植後の合併症、サイクロスポリン治療の合併症、および現在RASに関連していることが知られている他の疾患の治療および予防にも用いることができる。

40

【0038】

別の実施の形態においては、本発明は、ヒトまたは動物への先に定義する化合物の投与からなる高血圧症、冠状動脈性心臓病、心不全、腎不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全等のRA

50

S関連疾患の治療および／または予防の方法に適用することが可能である。

【0039】

本発明は、さらに、高血圧症、冠状動脈性心臓病、心不全、腎不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全等のRAS 関連疾患の治療および／または予防を目的とする先に定義する一般式 I の化合物の使用に関する。

【0040】

さらに、本発明は、高血圧症、冠状動脈性心臓病、心不全、腎不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全等のRAS 関連疾患の治療および／または予防のために、先に定義する化合物を医薬製剤に使用することができる。

【0041】

化学式 I の化合物は、さらに、例えば、レニン阻害剤、変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬、利尿薬、カルシウムチャンネル遮断薬、エンドセリン受容体拮抗薬、あるいは心血管系イベントまたは腎不全の予防もしくは治療に役立つ他の薬物と組み合わせるなど、1以上の治療的に有用な他の物質と組合わせて使用することも期待できる。

【0042】

上記の一般式 I で網羅される有効成分をもたらすあらゆる形態のプロドラッグは本発明に含まれる。

【0043】

一般式 I の化合物は、以下で説明する方法、実施例中で説明する方法もしくは類似の方法により製造することができる。

【0044】

前駆物質の調製：

前駆物質は、主要な中間体および／または成分として調製された化合物であり、並発化学反応におけるさらなる転換に適したものである。

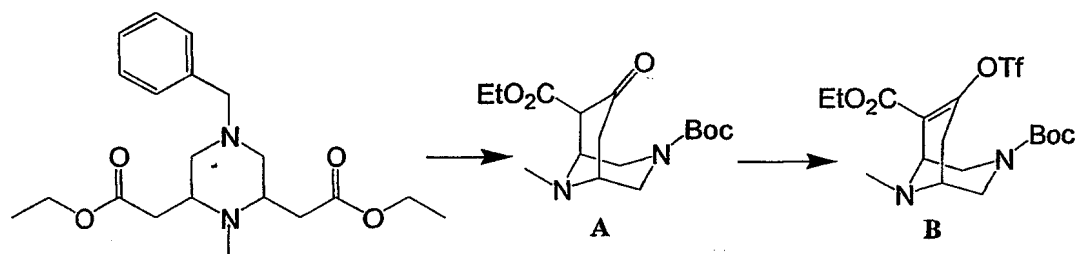
【0045】

反応式 1 で説明するように、(4-ベンジル-6-エトキシカルボニルメチル-1-メチルピペラジン-2-イル)酢酸エチルエステル (WO 92/05174) からビシクロノナノン A が調製された。誘導体 A もエノール型として存在することができる。ビシクロノナノン A の 7 位で臭化アリールとの結合を可能にするため、ビニルトリフレート誘導体 B が調製された。

【0046】

反応式 1

【化 3】



【0047】

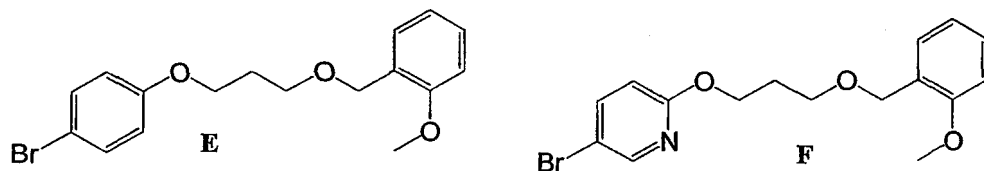
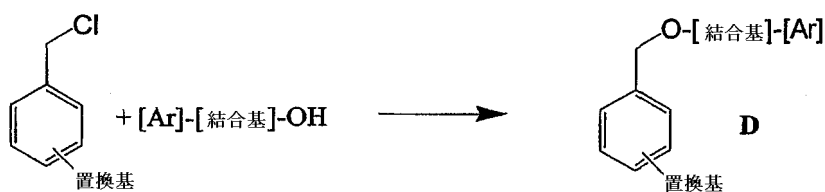
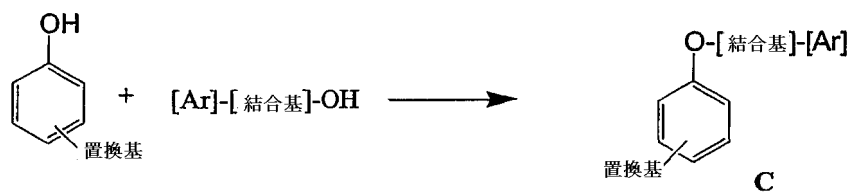
反応式 2 に示すように、ブロモアリール成分を調製することができる。多くの場合、ミツノブカップリング (Mitsunobu coupling) (→タイプ C の化合物) またはベンジル型塩化物とアルコールとのアルキル化 (または臭化物、→タイプ D の化合物) が最も便利な方法である。1-(3-クロロプロポキシメチル)-2-メトキシベンゼン (Vieira E.ら、Bioorg. Med. Chem. Letters、1999、9、1397) もしくは 3-(5-ブロモピリジン-2-イルオキシ)プロパ

ン-1-オール (WO 98/39328) から、これらの方法にしたがって1工程で誘導体EおよびFが調製された。Williamson合成のようなエーテルあるいはチオエーテルの調製法 (March, J, "Advanced Organic Chemistry", 3rd ed., John Wiley and sons, 1985等を参照) を用いることもできる。

【0048】

反応式 2

【化 4】



【0049】

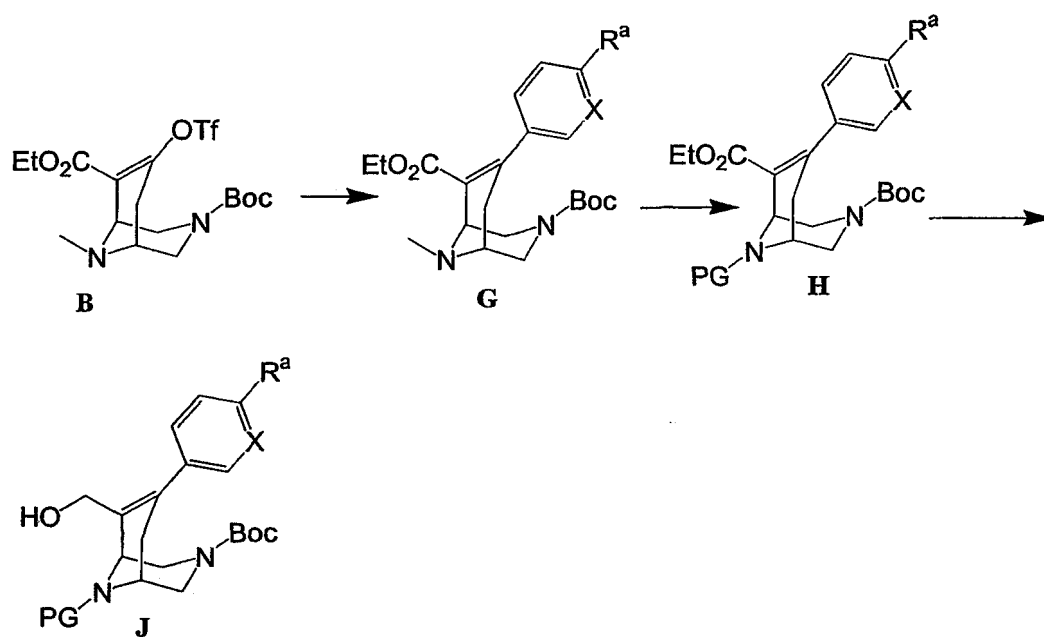
反応式 3 に示すように、これらのプロモアリアル誘導体は、次に、ビスクロノネンGを得るために、Pd(PPh₃)₄または同族のPd(0)-錯体の存在下でトリフレートBに結合される (詳細については対応実施例を参照)。保護基の操作はビスクロノネンHをもたらす。このビスクロノネンHは、最終的には、アルコール誘導体Jに還元されることができる。

30

【0050】

反応式 3

【化 5】



10

20

【0051】

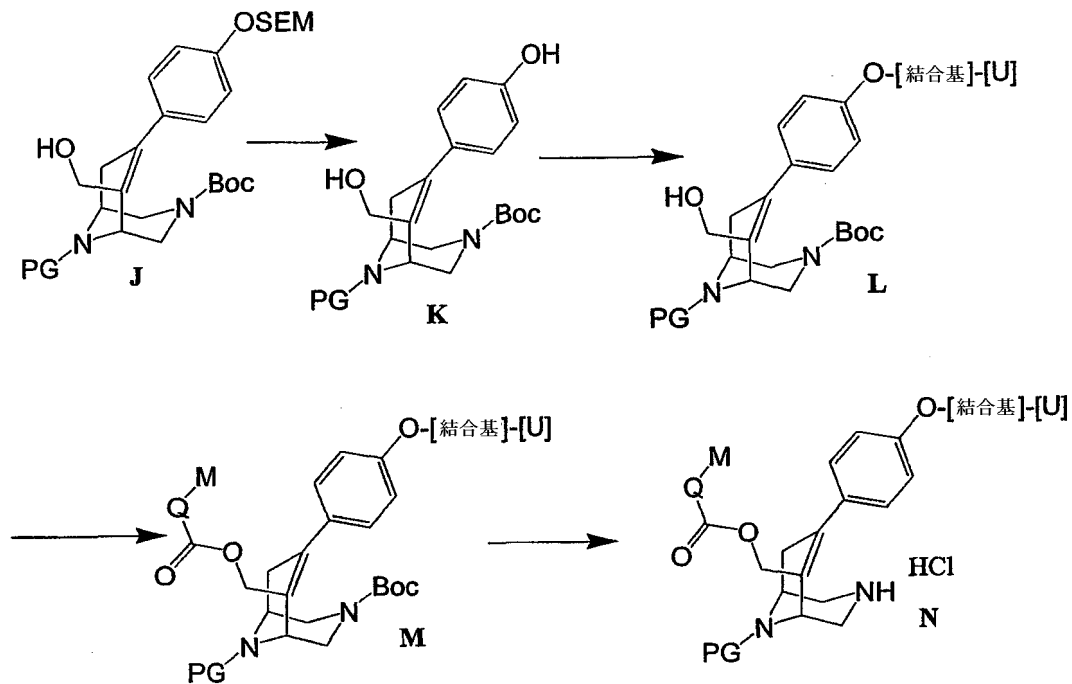
タイプ J 化合物中の R^a が O-SEM で X が CH であると、弱酸条件下において SEM 保護基を開裂することができ、Boc 保護基は反応式 4 で示すように影響されずに残る。ビシクロノネン K のフェノール部分は、次に、アルキル化されてビシクロノネン L とすることができる。このアルコール中間体は、エステル M に転換され、最終的に Boc 保護基を開裂して前駆物質 N を生ずる。

【0052】

反応式 4

30

【化 6】

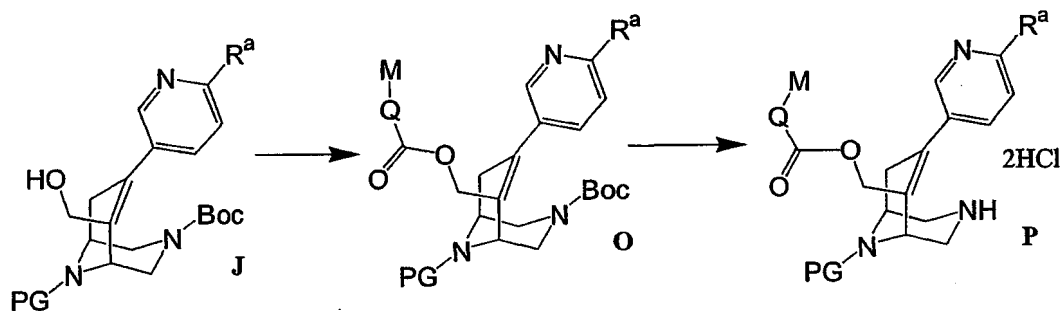


XがNであると（反応式 3）、タイプJのビスクロノネンをエステル化してビスクロノネンOとすることができる。このビスクロノネンOは、脱保護されて前駆物質Pとすることができる（反応式 5）。

【0053】

反応式 5

【化 7】



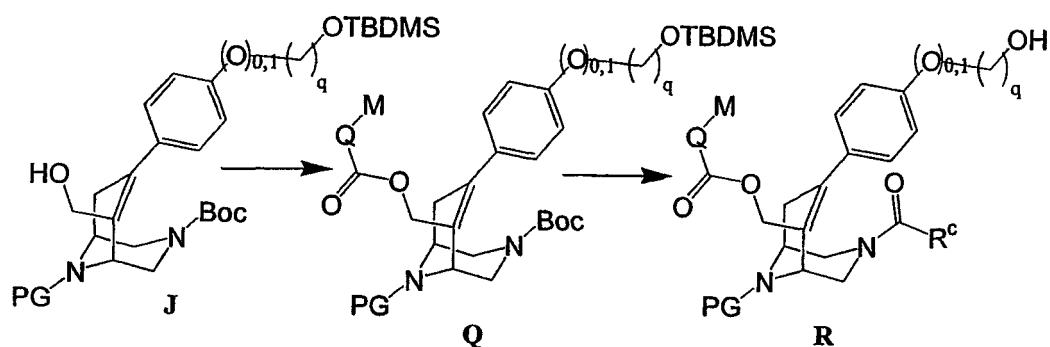
【0054】

アルコールJ中のXがCHであり（反応式 6）、例えば、 R^a が $O(CH_2)_qOTBDMS$ もしくは $(CH_2)_qOTBDMS$ であると（反応式 3）、エステル化によりビスクロノネンQを生成することができる（反応式 6）。酸性条件下において、Boc基とTBDMS基が開裂し、第2級アミンのアシル化、スルホン化もしくはアルキル化により前駆物質Rを生成することができる。

【0055】

反応式 6

【化 8】



10

【0056】

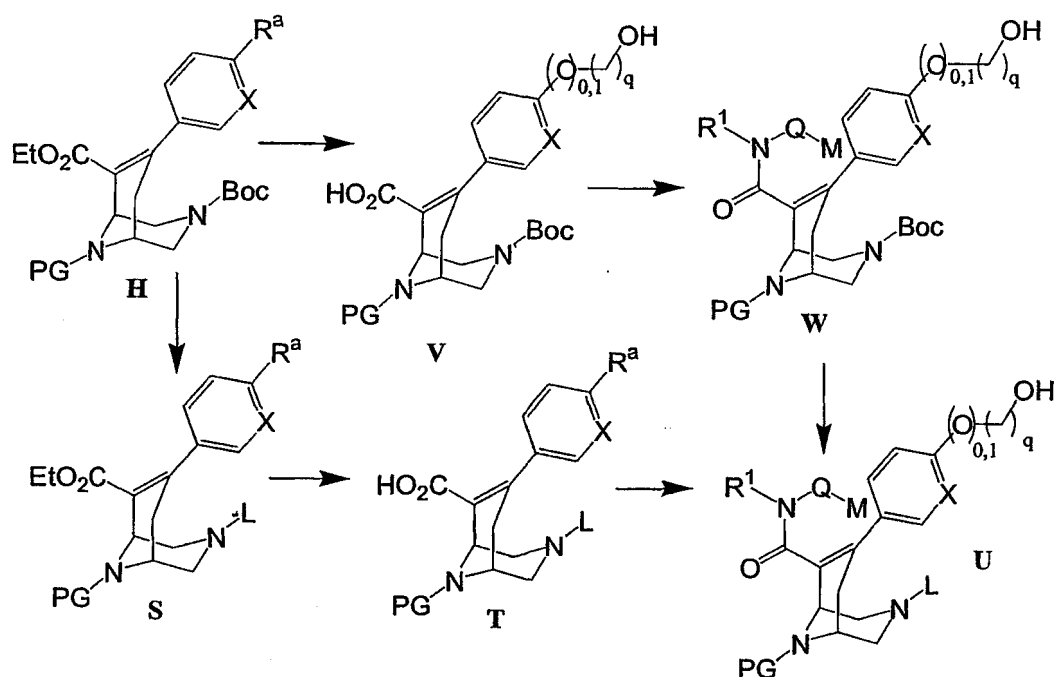
反応式 7 に示すように、ビスクロノネン H の Boc 保護基が開裂され、得られる第 2 級アミンのアシル化、スルホン化、もしくは N-アルキル化によりビスクロノネン S を生成することができる。このエステルの鹼化により前駆物質 T が生成する。例えば、R^a が O(CH₂)_nOTBDMS もしくは (CH₂)_nOTBDMS であると、Boc 保護基の開裂時または上記鹼化時にシリルエーテルも同時に開裂することができる。この酸はアミドに転換され、前駆物質 U を生ずる。これとは別に、アミド U は、酸 V を経由してビスクロノネン H から調製できる。このとき、シリルエーテルの開裂も同時に起こる。酸 V とアミンとの反応によりアミド W を生成することができる。このアミド W は、前駆物質 U に転換できる。文献にしたがい、または実験の部分で説明されているように、アミンを調製できる。

20

【0057】

反応式 7

【化 9】



30

40

【0058】

反応式 8 に示すように、ビスクロノネン S を対応するアルコール X に還元できる。このア

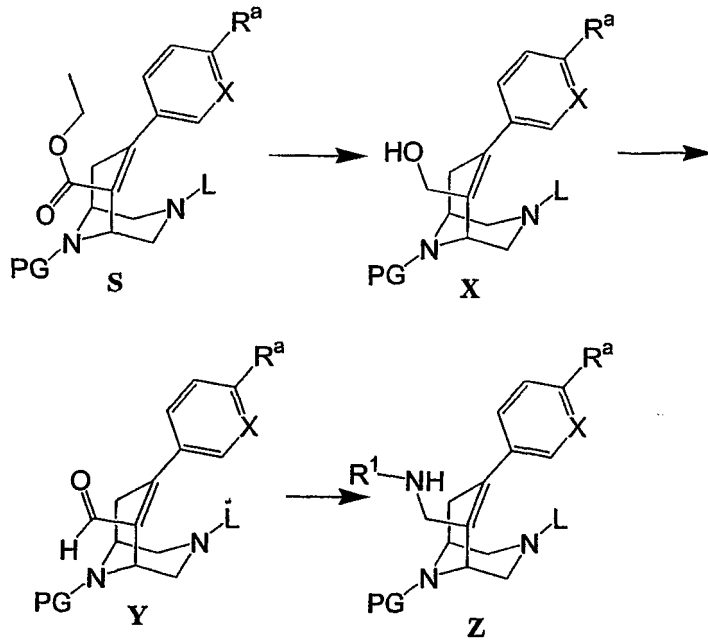
50

ルコール誘導体Xは、次に酸化されてアルデヒドYとし、このアルデヒドYを還元アミノ化により前駆物質Zに転換できる。

【0059】

反応式 8

【化10】



10

20

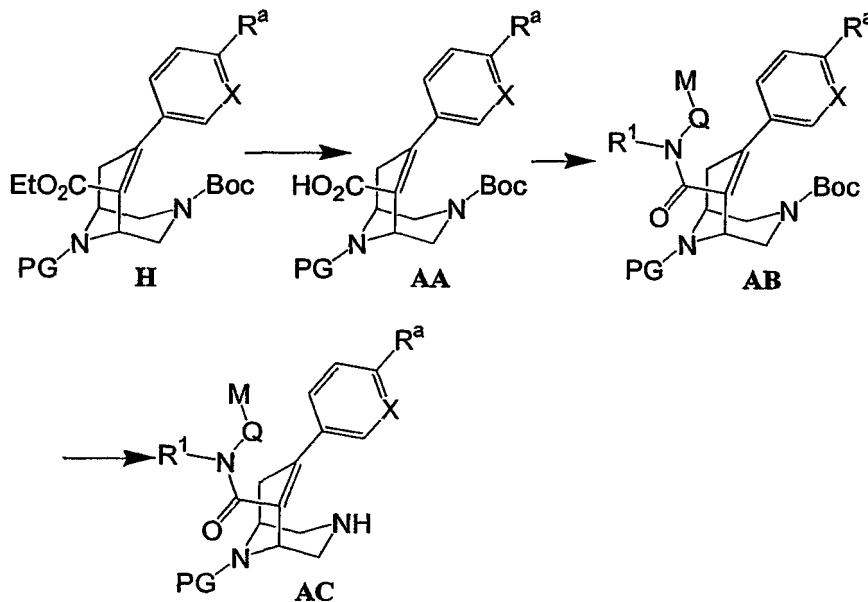
【0060】

反応式 9 に示すように、タイプHの化合物も、鹼化によりタイプAAの化合物となる。タイプAB誘導体へのアミドカップリング後に、Boc基を取除くとタイプACの前駆物質が生ずる。

【0061】

反応式 9

【化11】



40

50

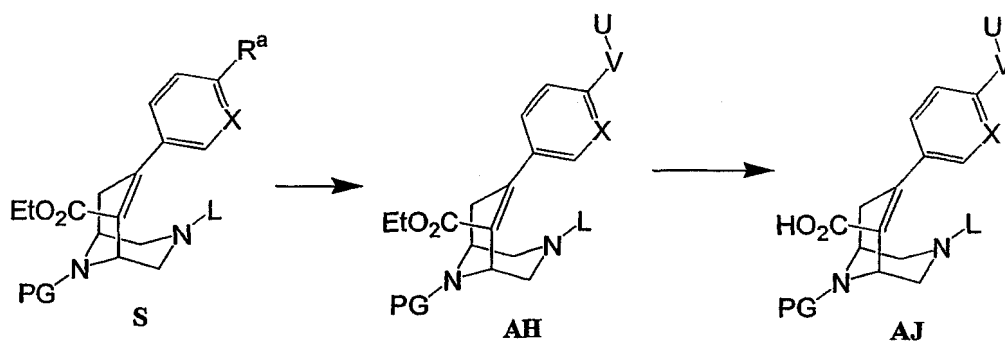
【0062】

反応式10に示すように、タイプSの化合物もタイプAHの化合物に転換できる。このタイプAHの化合物は、順次タイプAJの前駆物質に酸化できる。

【0063】

反応式10

【化12】



10

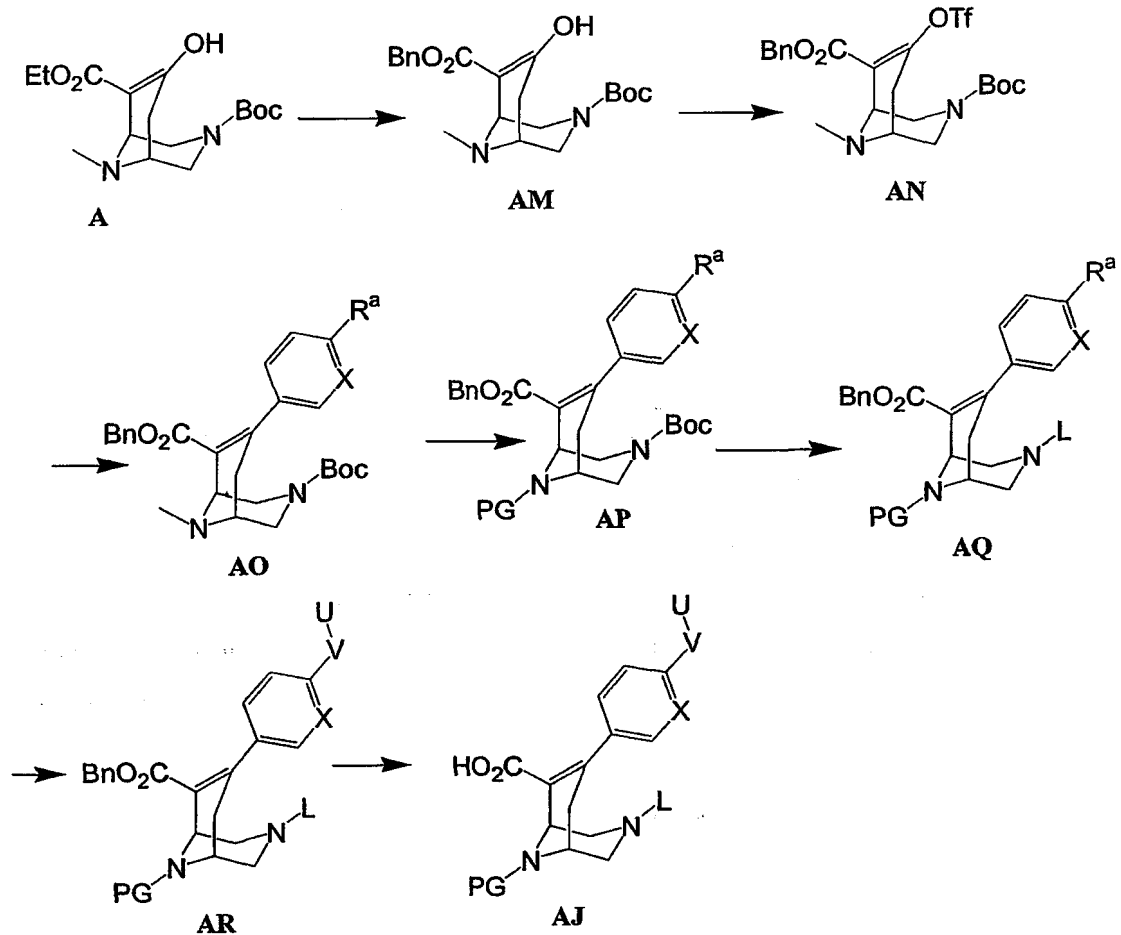
20

これとは別に、タイプAJの前駆物質はビシクロノネンAから調製されるが、反応式11に示すように、エチルエステルに代えてベンジルエステルを用いることができる。化合物AMへのエステル交換の後、前述と同様の反応により化合物AN、AO、AP、AQ、ARが、そして最後にAJが生ずる。

【0064】

反応式11

【化 1 3】



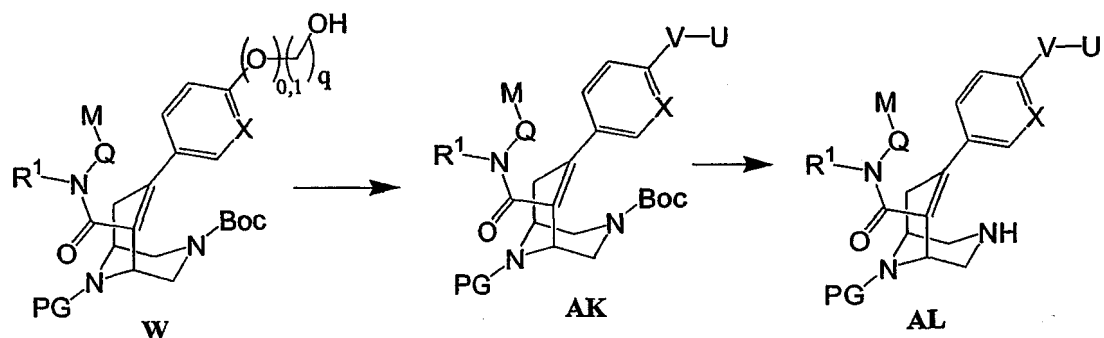
【0065】

反応式 1 2 に示すように、タイプ W の化合物から 2 工程でタイプ AL の前駆物質も調製できる。

【0066】

反応式 1 2

【化 1 4】



置換基を二環テンプレートに連結させた後、時折置換基をさらに変換しなければならないことがある。例えば、タイプ AJ の化合物からアミドカップリングで得たタイプ AS の化合物

10

20

30

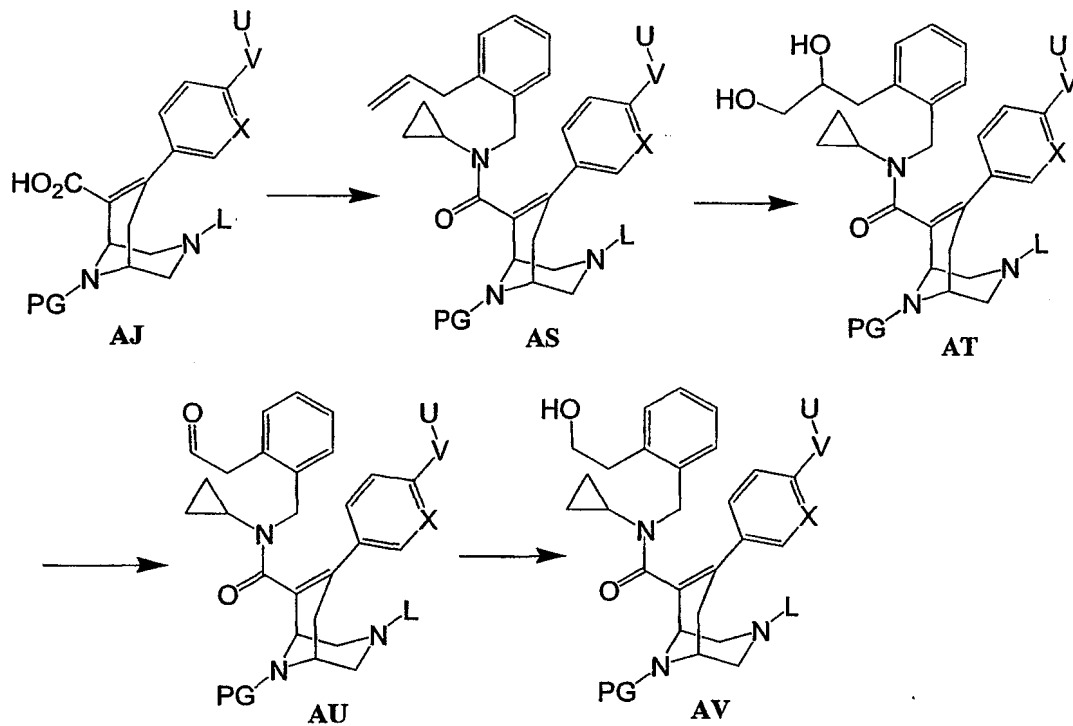
40

50

は、反応式 1 3 に示すように、タイプAT、AUまたはAVの前駆物質に転換されることができる。

反応式 1 3

【化 1 5】



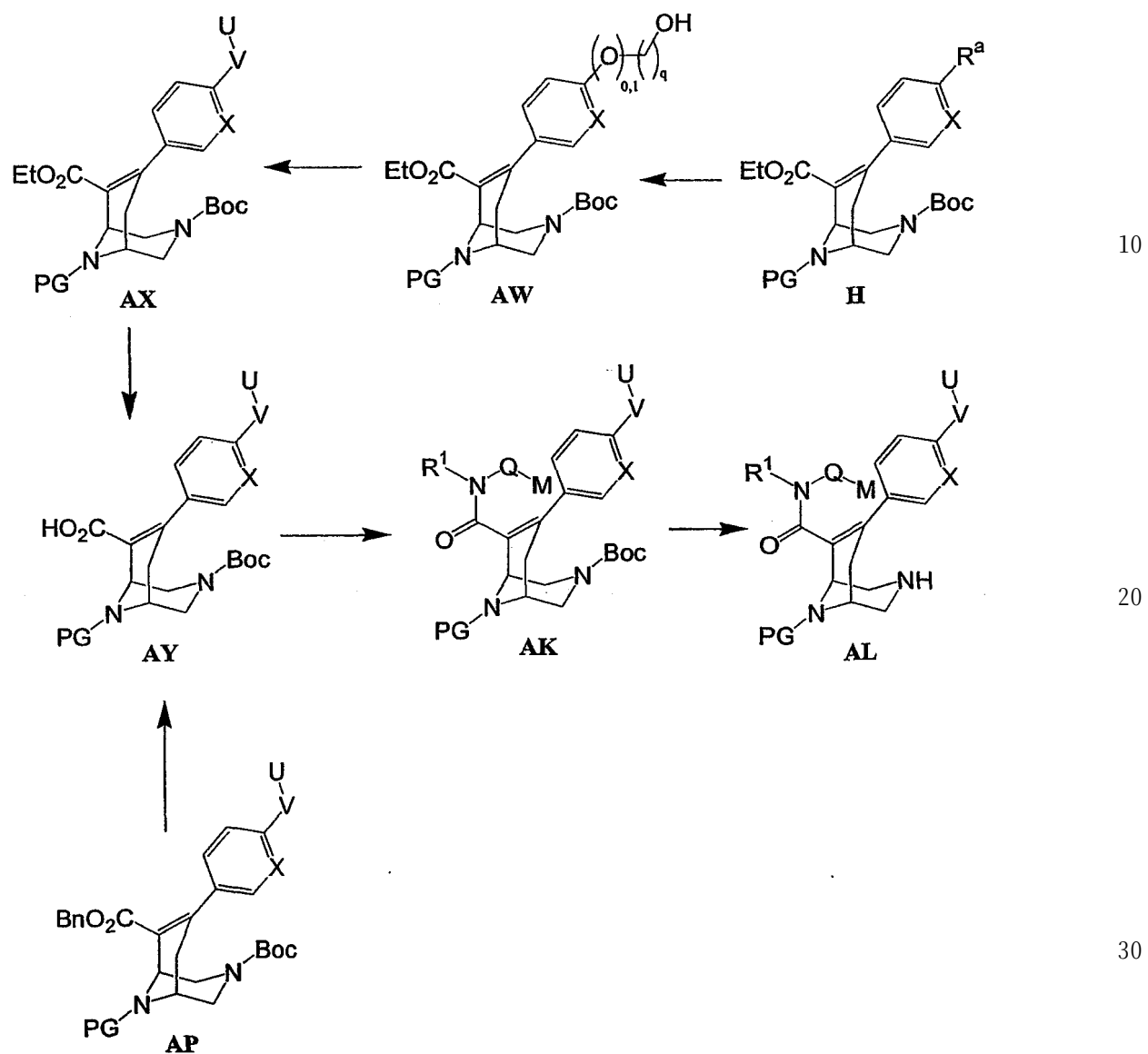
【0067】

反応式 1 4 に示すように、タイプHの化合物は、タイプAWの化合物へと脱保護される。このタイプの化合物は、さらに、タイプAXの化合物に、そして最終的にはタイプAYの化合物に転換される。タイプAYの化合物は、また、タイプAPの化合物から調製できる。タイプAYの化合物は、タイプAKの化合物へ転換される。タイプAKの化合物は、最終的にタイプALの前駆物質に転換される。

【0068】

反応式 1 4

【化 1 6】

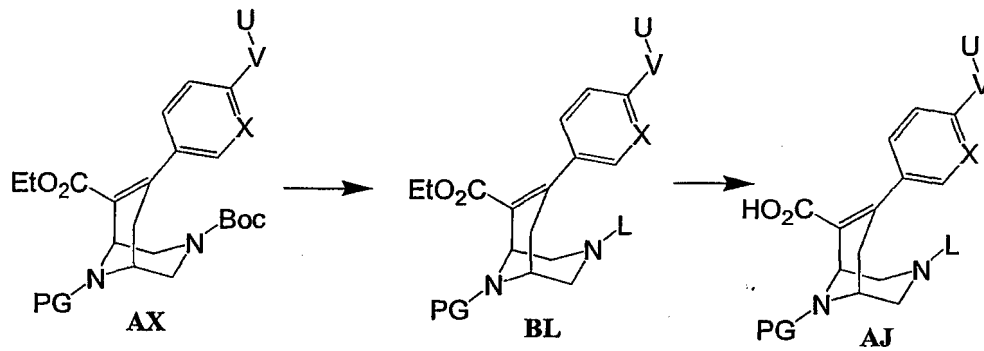


【0069】

これとは別に、反応式 1 5 に示すように、AXをタイプBLの化合物に転換し、さらにタイプAJの化合物へと転換できる。

反応式 1 5

【化 1 7】



10

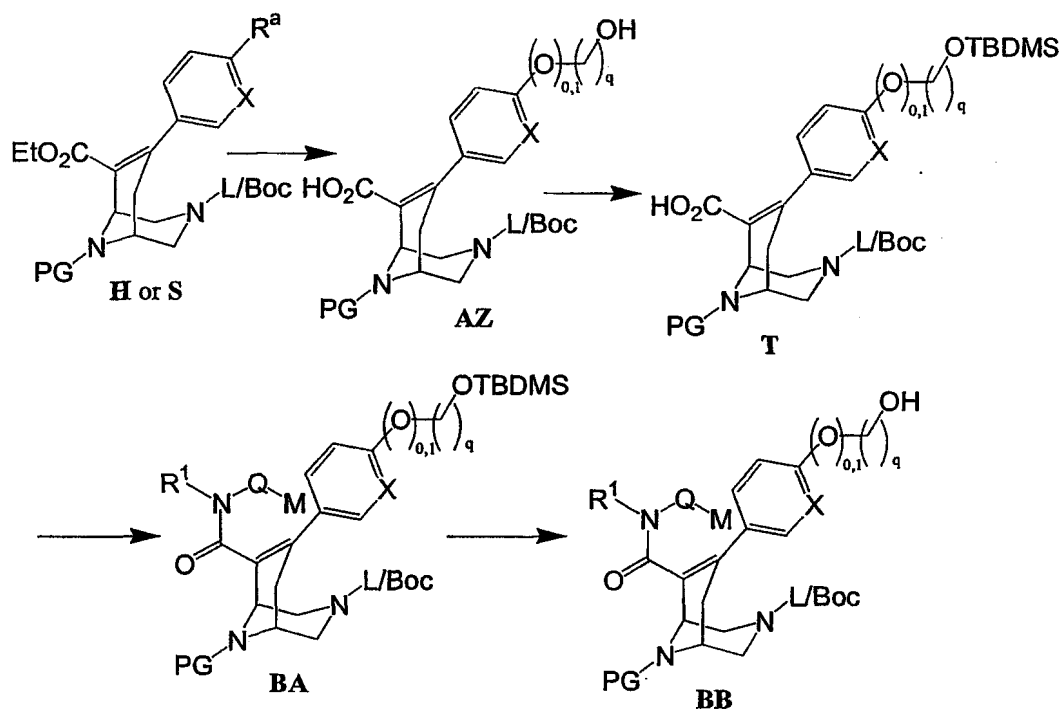
反応式 1 6 に示すように、タイプ H または S の化合物をタイプ AZ の化合物 (N(3) 位置の置換基は L または Boc) に転換できる。次いでタイプ T の化合物を得る。次いで、これをタイプ BA の化合物に転換する。最後に、タイプ BB の前駆物質が調製される。

【 0 0 7 0 】

反応式 1 6

【化 1 8】

20



30

40

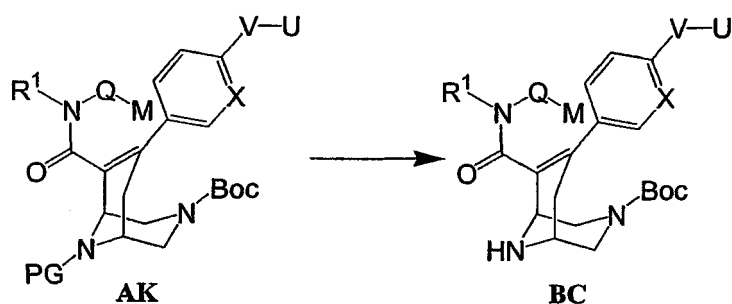
【 0 0 7 1 】

さらに、反応式 1 7 に示すように、タイプ AK の化合物はタイプ BC の前駆物質に転換される。

【 0 0 7 2 】

反応式 1 7

【化 1 9】



10

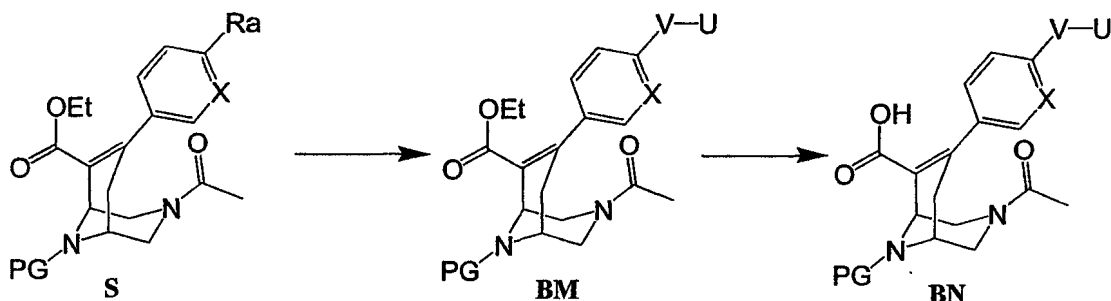
【0073】

また、タイプSの化合物は、反応式 1 8に示すように、タイプBMの化合物に転換できる。さらに、タイプBMの化合物は、その後鹼化によりタイプBNの前駆物質となる。

【0074】

反応式 1 8

【化 2 0】



20

30

【0075】

第2級アミンの調製

第2級アミンも調製する必要がある。これは、対応アミンとアルデヒドから還元アミノ化により、もしくは、対応アミンとカルボン酸からアミドカップリングにより行われ、その後 LAHまたはボランで還元する。これらの標準的な方法は、文献に十分説明されている。例えば反応式 1 3で必要な(2-アリルフェニル)シクロプロピルアミンは、アセタールとして保護された2-ブロモベンズアルデヒドをアリル化し、次いで2-アリルベンズアルデヒドに脱保護して還元アミノ化することにより、所望のアミンに調製される。

40

【0076】

最終化合物の調製

前述のようにして調製された前駆物質から、並発化学反応の技法を用いて最終化合物を調製できる。具体例については実験の部分を参照のこと。

【0077】

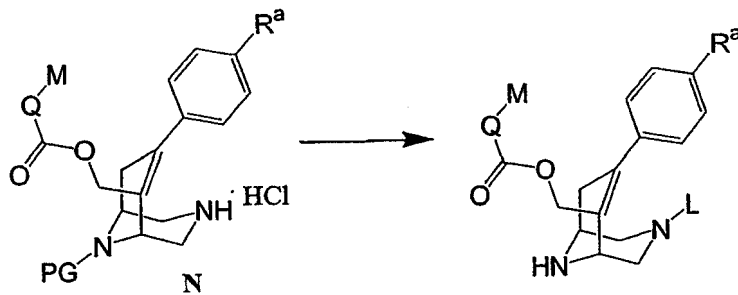
標準的な方法を用いて、タイプNのジアザビシクロノネンをアシル化、またはアルキル化、またはスルホン化し(反応式 1 9)、次に、直接脱保護して最終化合物を得る(ナンバリングについては具体例を参照)。いずれの場合も、分離用HPLCによる精製で対応するTF A塩またはギ酸塩が得られる。

50

【0078】

反応式 19

【化21】



10

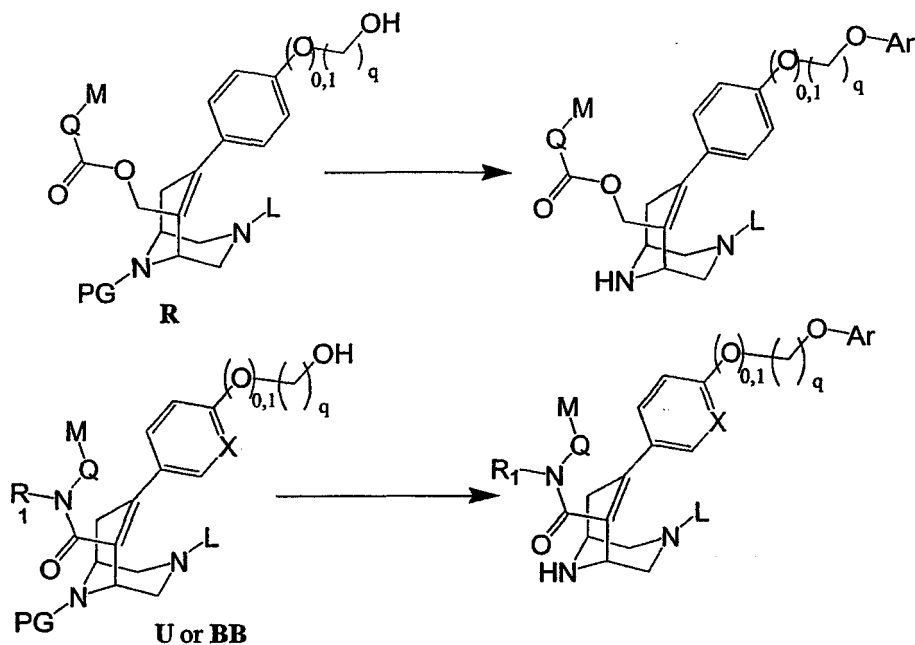
【0079】

前駆物質 R、U または BB (N(3) 位に L-置換基を有する) は、ミツノブ (Mitsunobu) 反応条件を用いて対応するアリールエーテル(反応式 20) に転換される。脱保護の後、最終化合物が得られる。

【0080】

反応式 20

【化22】



30

40

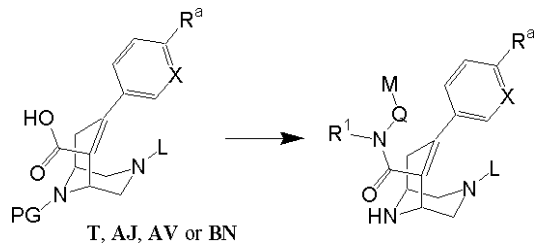
【0081】

前駆物質 T、AJ または AV は、アミドカップリングに付される (反応式 21)。脱保護により望ましい最終化合物を生ずる。

【0082】

反応式 21

【化 2 3】



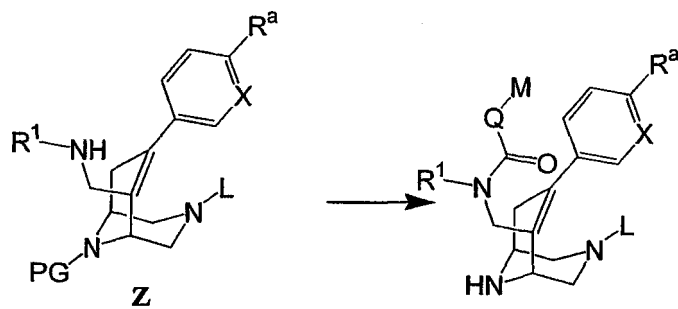
【0083】

化合物 Z は、さらにアシル化（またはスルホン化）試薬と反応して対応するアミド（または 10
 はスルホンアミド）を生ずる（反応式 2 2）。脱保護により最終化合物を生ずる。

【0084】

反応式 2 2

【化 2 4】



20

【0085】

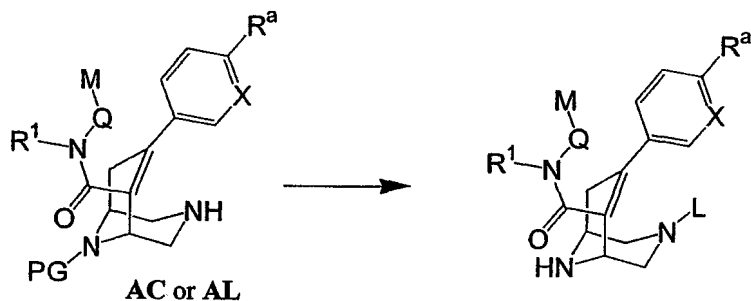
タイプ AC または AL の化合物は、さらにアシル化試薬、スルホン化試薬またはアルキル化試 30
 薬と反応することができる（反応式 2 3）。脱保護の後、最終化合物が得られる。

【0086】

反応式 2 3

30

【化 2 5】



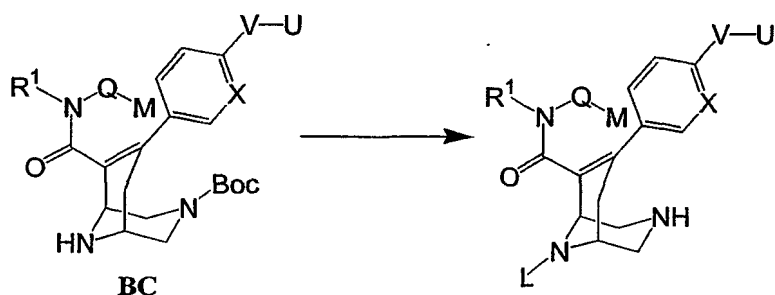
40

【0087】

反応式 2 4 に示すように、タイプ BC の前駆物質も最終化合物に導くことができる。

反応式 2 4

【化 2 6】



10

【0088】

選択的なエナンチオマーの合成：

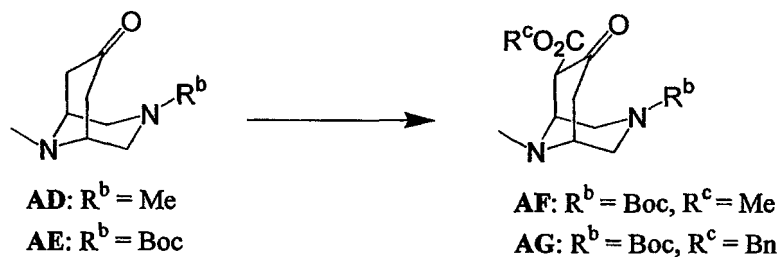
本発明の化合物は、少なくとも2つのキラル中心を含んでいる。ただし、これらのキラル中心は互いに独立してはいない。これまでに提起された合成法はラセミ体を生ずる。何れのエナンチオマーも、その後の脱カルボキシル化反応により化合物Aと同じように調製された化合物AD (Blount B. K., Robinson, R., J. Chem. Soc., 1932, 2485) またはAEのように、メソービシクロノナン誘導体から出発して選択的に調製できる（反応式25）。
 例えば、化合物AEは、類似化合物について既に別のところで説明しているように、立体選択的にアシル化されてビシクロノナン誘導体AFまたはAGを生ずる (Majewski M., Lasny R., J. Org. Chem., 1995, 60, 5825)。同じように、他のエナンチオマーも調製できる。

20

【0089】

反応式 2 5

【化 2 7】



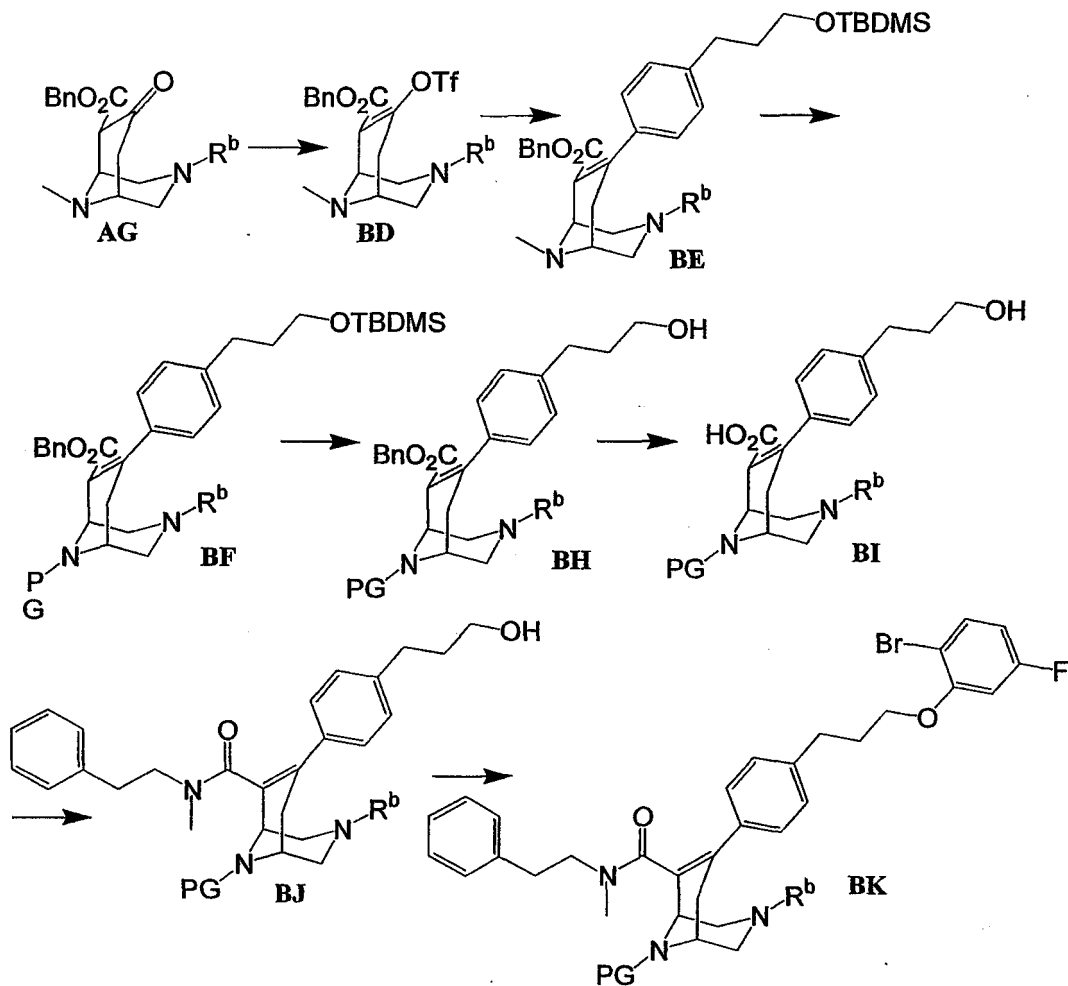
30

最終的に、反応式 2 6 に示すように前駆物質BKを調製できる。

【0090】

反応式 2 6

【化 28】



【0091】

化学式 I の化合物および薬学的に受入れられている同化合物の酸付加塩を、例えば経腸投与、非経口投与、あるいは局所投与の医薬品の形で、薬剤として用いることができる。例えば、これらは、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質カプセルおよび軟質カプセル剤、液剤、乳剤もしくは懸濁剤等の形で経口的に、坐薬等の形で直腸から、注射液や輸液の形で非経口的に、あるいは軟膏、クリームまたはオイル等の形で局所的に投与（塗布）できる。

【0092】

医薬品の製造は、説明している化学式 I の化合物および薬学的に受入れられている同化合物の酸付加塩を、任意に他の治療的に有用な物質と組合わせて、当該技術に熟練した者によく知られている方法で、適切で、無毒性で、不活性な治療的に適合性のある固形または液体のキャリアとともに、もし必要な場合は通常の製薬補助剤を加えて、製剤形態にして、達成できる。

【0093】

好適なキャリア物質としては、無機キャリア物質だけではなく、有機キャリア物質が挙げられる。このように、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセルのキャリア物質として、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を用いることができる。軟質ゼラチンカプセルに適したキャリア物質には、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールおよび液状ポリオールがある（ただし、軟質ゼラチンカプセルでは、有効成分の性質によってはキャリア

ーが不要の場合がある)。液剤およびシロップの製造に適したキャリアー物質には、例えば、水、ポリオール、グリセロールおよび植物油がある。坐薬に適したキャリアー物質には、例えば、天然油および硬化油、ワックス、脂肪および半固形または液状ポリオールがある。局所用製剤に適したキャリアー物質は、グリセリド、半合成グリセリドおよび合成グリセリド、硬化油、液状ワックス、液状パラフィン、液状脂肪族アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

【0094】

製薬補助剤として考慮対象となるのは、通常安定剤、保存料、湿潤剤および乳化剤、粘性改善剤、フレーバー改善剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、マスキング剤および酸化防止剤である。

10

【0095】

化学式 I の化合物の用量は、コントロールの対象となる疾患、患者の年齢および個人的な条件、投与方法に応じて幅の広い範囲内で変化し、もちろん、個々の具体的な事例の個別要件に合わせることになる。成人患者の場合は、約1mgから約1000mg、特に約50mgから約500mgの1日投与量が検討対象となる。

【0096】

医薬品は、化学式 I の化合物を、適宜約1~500mg、できれば5~200mg含むのが望ましい。

【0097】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するのに役立つ。ただし、実施例は、いかなる方法でも、その範囲を限定することを意図するものではない。

20

【実施例】

【0098】

全般的な注記

化合物は、少なくともLC-MSおよび¹H-NMRにより特徴付けられた。ここではLC-MSデータのみを提示する。

略記

AcCl 塩化アセチル

ACE アンギオテンシン変換酵素

AcOH 酢酸

30

Ang アンギオテンシン

aq. 水性の

9-BBN 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

Bn ベンジル

Boc tert-ブチルオキシカルボニル

BSA ウシ血清アルブミン

BuLi n-ブチルリチウム

CDI 1,1-カルボニルジイミダゾール

conc. 濃い

DIBAL ジイソブチルアルミニウムハイドライド

40

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAP 4-N,N-ジメチルアミノピリジン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC.HCl エチル-N,N-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩

EIA 酵素免疫測定法

eq. 当量

Et エチル

EtOAc 酢酸エチル

FC フラッシュ・クロマトグラフィー

50

HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール
 KHMDs ヘキサメチルジシラジドカリウム
 LAH 水素化アルミニウムリチウム
 MeOH メタノール
 MPLC 中圧液体クロマトグラフィー
 NMO N-メチルモルホリン N-オキシド
 org. 有機の
 PG 保護基
 Ph フェニル

RAS レニン・アンジオテンシン系
 RP18 C₁₈炭化水素を充填した逆相カラム
 rt 室温

SEM トリメチルシリルエトキシメチル
 sol. 溶液

TBAF フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム

TBDMS tert-ブチルジメチルシリル

TBDPS tert-ブチルジフェニルシリル

tBuOH tert-ブタノール

tBuOK カリウムtert-ブチラート (potassium tert-butyrate)

Tf トリフルオロメチルスルホニル

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィー

TMAD N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド

【0099】

前駆物質の作成

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル (A)

(4-ベンジル-6-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-ピペラジン-2-イル)酢酸エチルエステル (WO 92/05174; 71.0g、0.196mol) をMeOH (400 mL) 中に溶解した。TFA (77.8mL、1.02mol) を加え、フラスコを窒素でパージした。Pd/C (10%、水分50%、3.6 g) を加えた。このフラスコを閉じて水素でパージした (3x)。1日後、セライト (Celite) で上記混合物を濾過し、MeOHで洗浄した。減圧条件下で上記溶剤を取除き、泡状残留物 (92.7 g) を高真空条件下で乾燥した。トルエン (3.07L) 中のtBuOK (117.2g、1.04mol) 溶液を加熱し、還流した。予め入手した粗ピペラジンをTHF (300mL) 中に溶解した溶液を50分かけて滴下した。この黒色混合物をさらに10分間攪拌した後、放置して室温まで冷却した。この混合物を0℃まで冷却し、AcOH (36.6mL、0.635mol) を加えた。減圧条件下で上記溶剤を除去した。この粗生成物をCH₂Cl₂ (400mL) 中に懸濁させ、0℃まで冷却した。DIPEA (19.1mL、112mmol) を加えた。Boc₂O (24.3g、113mmol) をCH₂Cl₂ (200mL) 中に溶解した溶液を滴下した。この混合物を0℃で1時間攪拌し、室温で1時間放置した。この混合液をNa₂CO₃の10%水溶液で洗浄した (2x)。MgSO₄でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した後、減圧条件下で上記溶剤を蒸発した。残渣をFCで精製した (EtOAc/ヘプタン 1:1→EtOAc) 。表題化合物は油として得られた (24.5g、38%) 。R_f =0.05 (EtOAc/ヘプタン1:1) または0.56 (MeOH/CH₂Cl₂1:9) 。LC-MS : R_t = 2.94、 ES⁺ : 325.19。

【0100】

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル (B)

ビスクロノネンA (2.22g、6.80mmol) のTHF (50mL) 溶液を0℃まで冷却し、NaH (鉱油中に約60%、326mg、約8.2mmol) を加えた。ガスの発生が認められた。20分後、 TiF_2NPh (3.22g、9.00mmol) を加えた。それから10分後、氷浴を取除いた。3時間後、EtOAcでこの溶液を希釈し、塩水で洗浄した (1x)。 MgSO_4 でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した後、減圧条件下で上記溶剤を除去した。FCで精製し (EtOAc/ヘプタン3:1→EtOAc)、表題化合物を油として得た (2.50g、80%)。 $R_f = 0.15$ (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : $R_t = 4.73$; $\text{ES}^+ : 458.95$ 。

【0101】

タイプCの化合物

10

3-(4-ブロモフェニル)プロポ-1-イル 2-クロロフェニルエーテル (C1)

3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール (Glover S. A., et al., Tetrahedron, 1990, 46, 7247 ; 24.5g、0.114mol) のトルエン (600mL) 溶液に、2-クロロフェノール (17.4 mL、0.171mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (33.1mL、0.171mol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (42.2mL、0.171mol) を窒素雰囲気下に加えた。この溶液を加熱して還流させ、還流しながら一晩攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、減圧下に溶剤を除去した。残留物をEtOAcで希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) と1MのNaOH水溶液 (2x) で洗浄した。 MgSO_4 でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した後、減圧下に上記溶剤を除去した。FCで精製し (石油エーテル → Et_2O /石油エーテル1:99 → 1:19)、表題化合物を得た (15 .1g、41%)。 $R_f = 0.70$ (EtOAc/ヘプタン1:3)。

20

【0102】

2-(4-ブロモフェニル)エチ-1-イル 2,3,5-トリメチルフェニルエーテル (C2)

2-(4-ブロモフェニル)エタノール (20.0mL、143 mmol)、2,3,5-トリメチルフェノール (31.1g、229mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (72.1g、286mmol) およびトリブチルホスフィン (88mL、357 mmol) の混合物をトルエン (2.00L) 中で加熱して2時間還流させた。放置してこの混合物を室温まで冷却した。この混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧条件下でこの溶剤を部分的に除去した。残留物を Et_2O で希釈し、1MのNaOH溶液で洗浄した (2x)。 MgSO_4 でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した後、減圧条件下で上記溶剤を除去した。FCで精製し (石油エーテル → Et_2O /石油エーテル1:3)、表題化合物を得た (33 .1g、73%)。LC-MS : $R_t = 6.95$

30

【0103】

1-ブロモ-4-[3-(2-メトキシベンジル)プロポキシ]ベンゼン (E)

4-ブロモフェノール (4.32g、25.0mmol) および1-(3-クロロプロポキシメチル)-2-メトキシベンゼン (Vieira E.ら, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 9, 1397; 4.88g、22.7 mmol) をDMF (150mL) 中に溶解した。NaI (1.50g、0.10mmol) と Cs_2CO_3 (16.3g、50.0mmol) を加えた。この混合物を80℃まで加熱して6時間攪拌し、その後放置して室温まで冷却した。EtOAc (600mL) で希釈した後、この混合物を水 (1x)、1MのNaOH溶液 (1x) と1MのHCl溶液 (1x) で洗浄した。 MgSO_4 でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (Et_2O /石油エーテル1:9→1:4)、表題化合物を得た (5.66g、71%)。 $R_f = 0.60$ (EtOAc/ヘプタン1:1)。

40

【0104】

5-ブロモ-2-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン (F)

3-(5-ブロモピリジン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール (WO 98/39328; 1.05g、4.51mmol) を室温条件下でDMF (24mL) で希釈し、この溶液を0℃まで冷却した。NaH (鉱油中55~65重量%、193mg、4.42~5.23mmol) を加え、黄色の混合物を20分間攪拌した。2-メトキシ塩化ベンジル (1.49ml、10.7mmol) を加え、放置してこの溶液の温度を室温まで上昇

50

させ、4時間にわたって攪拌した。この溶液を氷でクエンチし、EtOAc (20mL) で希釈し、塩水および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥して濾過した。減圧条件下で上記溶剤を蒸発させた。残留物をFCで精製し (Et₂O/ヘプタン1:39→1:19)、表題化合物を油として得た (627mg、40%)。R_f = 0.07 (EtOAc/ヘプタン1:3)。

【0105】

タイプGの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G1)

10

[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]トリメチルシラン (Blass B. E., et al., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1611 ; 4.13g、13.6 mmol) のTHF (30mL) 溶液を-78℃まで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.6M、9.1mL、14.6mmol) を加えた。この溶液を-78℃で30分間にわたって攪拌した。これに高真空下に140℃で2時間にわたって乾燥したZnCl₂ (2.23g、約16.4mmol) とTHF (35mL) から調製したZnCl₂溶液を加え、得られた溶液を放置して室温まで温めた。次いで、ビシクロノネンB (2.50g、5.45mmol) のTHF (5mL) 溶液にPd(PPh₃)₄ (157mg、0.136mmol) を加えた。10分後、この反応混合物を加熱して還流させた。90分後、この反応混合物を室温まで冷却し、1MのHCl水溶液でクエンチした。EtOAcでこの混合物を希釈し、Na₂CO₃の10%水溶液で洗浄した (1x)。MgSO₄でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した。減圧下に上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:39→1:24→1:20)、表題化合物を得た (2.90g、99%)。R_f = 0.39 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 4.35; ES+: 533.29。

20

【0106】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G2)

[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (Fuji K.ら, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6553 ; 21.8g、69.1mmol) をTHF (250mL) 中に溶解した溶液を-78℃まで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.55M、44.6mL、69.1mmol) を加えた。この溶液を一時的にオレンジ色に変化させ、次に黄色みがかかった色に変化させた。30分後、ZnCl₂ (THF中1M、70mL、70mmol、G1について説明したようにして調製) を加えた。この溶液を放置して室温まで温めた。THF (20mL) 中に溶解したビニルトリフレートB (12.91g、28.2mmol)、およびPd(PPh₃)₄ (600mg、0.519mmol) を加えた。この溶液を室温で90分間攪拌した後、1MのHCl水溶液 (1mL) を加えた。EtOAcでこの混合物を希釈し、1MのNaOH水溶液で洗浄した (1x)。MgSO₄でこの有機抽出物を乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→1:24→3:47→2:25) 表題化合物を得た (10.91g、71%)。R_f = 0.65 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 5.32; ES+: 545.49。

30

【0107】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G3)

40

[3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (Kiesewetter D.O., *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4, 2183 ; 22.60g、68.6mmol) のTHF (250mL) 溶液を-78℃まで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.55M、44.3mL、68.6mmol) を加えた。この溶液はオレンジ色に変化し、次に濃緑色に変化した。30分後、ZnCl₂ (THF中1M、69mL、69mmol ; G2について説明したようにして調製) を加えた。この溶液の色は濃黄色に変化した。この混合物を放置して室温まで温めた。THF (20mL) 中のビニルトリフレートB (12.91g、28.2

50

mmol)、およびPd(PPh₃)₄ (600mg、0.519mmol)を加えた。この溶液を室温で90分間攪拌した後、1MのHCl水溶液(1mL)を加えた。EtOAcでこの混合物を稀釈し、1MのNaOH水溶液で洗浄した(1x)。MgSO₄でこの有機抽出物を乾燥し、濾過し、減圧下に上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→1:24→3:47→3:23)表題の生成物を得た(10.76g、70%)。R_f= 0.60 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt =4.9; ES+: 559.51。

【0108】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル $\}$ -9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル (G4)

10

ブロモピリジニル誘導体F (300mg、852 μ mol)をTHF (10ml)中に溶解した溶液を-78°Cまで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.55M、0.580ml、889 μ mol)を加えてから、混合物を30分間攪拌した。ZnCl₂ (THF中1M、0.94ml、0.94mmol、G2について説明したようにして調製)を加え、この反応混合物を放置して室温まで温めた。ビニルトリフレートB (259mg、596 μ mol)をTHF (1ml)中に溶解した溶液を加えてから、Pd(PPh₃)₄ (20.4mg、16.6 μ mol)を加えた。この反応混合物を2時間にわたって還流させた。氷を加えて反応を終了させた。EtOAc (125ml)で稀釈した後、この反応混合物をNa₂CO₃の10%水溶液で洗浄し、MgSO₄でこの有機抽出物を乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。FCで精製し(CH₂Cl₂/MeOH 39:1→29:1→24:1→19:1→9:1)表題化合物を得た(197mg、54%)。R_f= 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)。LC-MS: Rt = 4.06; ES+: 582.78。

20

【0109】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル $\}$ -9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル (G5)

ブロモフェニル誘導体E (5.60g、15.9mmol)をTHF (50mL)中に溶解した溶液を-78°Cまで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.55M、10.3mL、15.9mmol)を加えた。この溶液を-78°Cで30分間攪拌し、ZnCl₂ (THF中1M、17.5mL、17.5mmol、G2について説明したようにして調製)を加えた。室温まで温め、ビニルトリフレートB (3.63g、7.90mmol)をTHF (5ml)中に溶解した溶液を加えてから、Pd(PPh₃)₄ (205mg、0.177mmol)を加えた。この混合物を加熱して還流させた(色が黒色に変化した)。1時間後、この反応混合物を放置して室温まで冷却した。氷を加えてからこの混合物をEtOAcで稀釈した。この有機抽出物を1MのNaOH水溶液で洗浄(1x)し、MgSO₄で乾燥した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→3:97→1:24→1:19→1:9)表題化合物を得た(4.57g、99%)。R_f= 0.50 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 4.17; ES+: 581.60。

30

【0110】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G6)

40

ブロモフェニル誘導体C1 (16.0g、49.0mmol)をTHF (700mL)中に溶解した溶液を-78°Cまで冷却した。BuLi (ヘキサン中1.55M、34.8mL、54.0mmol)を加えた。この溶液を-78°Cで30分間攪拌し、ZnCl₂ (THF中1M、54.0mL、54.0mmol、G2について説明したようにして調製)を加えた。室温まで温め、ビニルトリフレートB (15.0g、32.7mmol)をTHF (50mL)中に溶解した溶液を加えてから、Pd(PPh₃)₄ (945mg、0.818mmol)を加えた。この混合物を加熱して還流させた。30分後、この反応混合物を放置して室温まで冷却した。氷を加えてからこの混合物をEtOAcで稀釈した。この有機相をNaOHの1M水溶液で洗浄(1x)、MgSO₄で乾燥した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→3:97→1:24→1:19→1:9)表題化合物を得た(10.5g、58%)。LC-MS: Rt= 4.41; ES+: 555.13。

50

【0111】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G7)

[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (Morita, C., et al., Heterocycles, 2000, 52, 1163 ; 129g, 342mmol) のTHF (1.0L) 溶液に-78℃でBuLi (ヘキサン中1.6M, 218mL, 350mmol) を加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌し、ZnCl₂ (THF中1M, 400mL, 400mmol, G2について説明したようにして調製) を加えた。この混合物を放置して室温まで温めた。ビシクロノネンB (78.4g, 171mmol) とPd(PPh₃)₄ (4.94g, 4.28mmol) を加えた。この混合物を加熱して0.5時間にわたって還流させた後、放置して室温まで冷却した。1MのHCl水溶液 (2mL) を加えた。同混合物をEtOAc (2L) で希釈し、1MのNaOH水溶液 (750mL) で洗浄した。この水性抽出物をEtOAcで逆抽出した (1x)。合一された有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→1:24→3:47→2:23) 表題化合物を得た (87.7g, 91%)。R_f= 0.60 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 4.74 ; ES+: 561.41。

10

【0112】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)エチル]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル(G8)

20

[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]-tert-ブチルジフェニルシラン (8.79g, 20.0mmol, 2-(4-ブロモフェニル)エタノール, TBDPS-ClおよびDMF中のイミダゾールから作成したもの) をTHF (40mL) 中に溶解した溶液に-78℃でBuLi (ヘキサン中1.5M, 13.4mL, 20 mmol) を加えた。この混合物を-78℃で30分間攪拌し、ZnCl₂ (THF中1M, 24mL, 24mmol, G2について説明したようにして調製) を加えた。この混合物を放置して室温まで温めた。ビシクロノネンB (3.67g, 8.00mmol) とPd(PPh₃)₄ (231g, 0.20mmol) を加えた。この混合物を40℃で40分間にわたって加熱した後、放置して室温まで冷却した。1MのHCl水溶液 (2mL) を加えた。同混合物をEtOAcで希釈し、1MのNaOH水溶液で洗浄した。この水性抽出物をEtOAcで逆抽出した (1x)。MgSO₄でこの混合した有機抽出物を乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→1:24→3:47→2:23) 表題化合物を得た (4.32g, 81%)。LC-MS: Rt = 1.06 ; ES+: 669.49。

30

【0113】

タイプHの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H1)

ビシクロノネンG1 (2.93g, 5.50mmol) の1,2-ジクロロエタン (60mL) 溶液にクロロ蟻酸 β, β, β-トリクロロ-tert-ブチル (6.60g, 27.5mmol) を加えた。この溶液を加熱して還流させた。3時間後、この反応混合物を放置して室温まで冷却し、減圧下に上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:4 →1:3 →2:3 →1:1)、表題化合物を油として得た (3.31g, 83%)。R_f = 0.52 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: R_t = 7.40; ES+: 742.52。

40

【0114】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H2)

50

反応混合物として、ビスクロノネンG2 (10.91g、20.0mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (24.0g、100 mmol)、および1,2-ジクロロエタン (210mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 2:3)、表題化合物を得た (13.75g、94%)。R_f = 0.64 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 7.66; ES⁺ : 755.37。

【0115】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H3)

10

反応混合物として、ビスクロノネンG3 (10.96g、19.6mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (23.5g、98.1mmol)、および1,2-ジクロロエタン (210mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 2:3)、表題化合物を得た (13.50g、92%)。R_f = 0.58 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 7.79; ES⁺ : 769.49。

【0116】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン3-イル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H4)

20

反応混合物として、ビスクロノネンG4 (373g、0.642mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (770mg、3.11mmol)、および1,2-ジクロロエタン (8mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:3)、表題化合物を得た (382mg、77%)。R_f = 0.47 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 7.14; ES⁺ : 770.50。

【0117】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H5)

30

反応混合物として、ビスクロノネンG5 (4.57g、7.87mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (9.44mg、39.4mmol)、および1,2-ジクロロエタン (100mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:1)、表題化合物を得た (5.35g、88%)。R_f = 0.46 (EtOAc/ヘプタン1:1)。

【0118】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H6)

反応混合物として、ビスクロノネンG6 (10.51g、18.9mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (22.7mg、94.7mmol)、および1,2-ジクロロエタン (350mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:8 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:1)、表題化合物を得た (12.5g、88%)。

40

【0119】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H7)

反応混合物として、ビスクロノネンG7 (87.7g、156mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β -トリクロロ-tert-ブチル (188g、784mmol)、および1,2-ジクロロエタン (1.75L) を用い、化

50

物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:19 →1:3)、表題化合物を得た (111g、95%)。R_f = 0.75 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 7.84。

【0120】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)エチル}フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (H8)

反応混合物として、ビシクロノネンG8 (4.32g、6.46mmol)、クロロ蟻酸 β, β, β-トリクロロ-tert-ブチル (7.75g、32.3mmol)、および1,2-ジクロロエタン (100mL) を用い、化合物H1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:19 →1:3)、表題化合物を得た (4.97g、90%)。R_f = 0.75 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 1.35。

【0121】

タイプJの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-ヒドロキシメチル-7-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (J1)

ビシクロノネンH1 (3.31g、4.58mmol) をCH₂Cl₂ (60mL) 中に溶解した溶液を-78℃まで冷却した。DIBAL (トルエン中1M、10.1mL、10.1mmol) を加えた。この溶液を-78℃で30分間攪拌した後、放置してゆっくりと温めた。1.5時間後 (-65℃) にもう一度DIBAL (5mL) を加えた。その後、引き続き、TLCで出発物質が示されなくなるまでDIBALを5mLずつ加えた。次いで、-50℃で氷と水を加えた。冷水浴を取除き、この混合物をゆっくり室温まで温めた。さらにCH₂Cl₂を加え、1MのHCl水溶液で同混合物を洗浄した。この水性相をCH₂Cl₂で抽出し (1x)、MgSO₄でこの混合した有機抽出物を乾燥した。濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去し、残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン 1:4 →1:3 →2:3) 表題化合物を油として得た (1.89g、60%)。R_f = 0.50 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS : R_t = 7.08; ES⁺ : 661.38、702.83。

【0122】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル}フェニル}-6-ヒドロキシメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (J2)

ビシクロノネンH2 (1.57g、2.32mmol) をCH₂Cl₂ (40mL) 中に溶解した溶液に-78℃でDIBAL (トルエン中に1M、5.80mL、5.80mmol) を加えた。この溶液を-78℃で1時間攪拌した。氷を加え、この混合物を放置して室温まで温めた。さらにCH₂Cl₂を加え、1MのHCl水溶液で有機抽出物を洗浄し (1x)、MgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:3) 表題化合物を得た (868g、59%)。LC-MS : R_t = 7.38; ES⁺ : 715.48。

【0123】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル}フェニル}-6-ヒドロキシメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (J3)

ビシクロノネンH3 (2.39g、3.20mmol) をCH₂Cl₂ (55mL) 中に溶解した溶液を-78℃まで冷却した。DIBAL (トルエン中1M、8.00mL、8.00mmol) を加え、この混合物を-78℃で1時間攪拌した。氷を加え、この混合物を放置して室温まで温めた。さらにCH₂Cl₂を加え、1MのHCl水溶液で有機抽出物を洗浄し (1x)、MgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記

溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:3) 表題化合物を得た (1.34g、59%)。LC-MS: R_t = 7.59; ES+: 727.54。

【0124】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-ヒドロキシメチル-7- $\{$ 6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]-ピリジン-3-イル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (J4)

ビシクロノネンH4 (345mg、0.447mmol) をCH₂Cl₂ (10mL) 中に溶解した溶液を-78°Cまで冷却した。DIBAL (トルエン中1M、1.92mL、1.92mmol) を加えた。この混合物を-78°Cで1時間攪拌し、再度、DIBAL (0.50mL、0.50mmol) を2度続けて加えた。2時間後に氷を加えた。放置してこの混合物を室温まで温め、さらにCH₂Cl₂で希釈した。この有機抽出物をNa₂CO₃の10%水溶液で洗浄し (2x)、MgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:4→1:3→2:3→3:1) 表題化合物を得た (122g、37%)。R_f = 0.36 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: R_t = 6.51; ES+: 728.49。

【0125】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-ヒドロキシメチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (K)

ビシクロノネンJ1 (1.89g、2.79mmol) のTHF/MeOH (1:1、20mL) 溶液に濃硫酸 (0.100mL) のMeOH (10mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、塩水 (1x) とNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧下に上記溶剤を除去した。EtOAc/ヘプタンから残留物の結晶化により表題の化合物が得られた (1.03g、67%)。R_f = 0.14 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: R_t = 5.17; ES-: 547.06。

【0126】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-ヒドロキシメチル-7- $\{$ 4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]-フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (L)

ビシクロノネンK (1.03g、1.87mmol) をDMF (20mL) 中に溶解した溶液にNaI (280mg、1.87mmol)、Cs₂CO₃ (609mg、1.87mmol)、および1-(3-クロロプロポキシメチル)-2-メトキシベンゼン (Vieira E.ら, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 9, 1397; 400mg、1.87mmol) を加えた。この混合物を100°Cで攪拌した。1.5時間後、反応を完了させるために、再度Cs₂CO₃ (609mg、1.87mmol) と1-(3-クロロプロポキシメチル)-2-メトキシベンゼン (400mg、1.87mmol) を加えた。1.5時間後、この混合物を放置して室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。同有機抽出物を塩水で洗浄した (1x)。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:4→1:3→2:3) 表題化合物を得た (100g、73%)。R_f = 0.35 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: R_t = 6.54。

【0127】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル $\}$ -6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (M)

ビシクロノネンL (500mg、0.687mmol) をCH₂Cl₂ (10mL) 中に溶解した溶液に(2-メトキシフェニル)酢酸 (206mg、1.37mmol)、DMAP (触媒量)、DIPEA (0.230mL、1.34mmol) およびEDC·HCl (134mg、0.700mmol) を加えた。2度目のDIPEA (0.100mL、0.584mmol) を加えた時に、この溶液を室温で90分間攪拌した。3時間後、この反応混合物をCH₂Cl₂中にさら

10

20

30

40

50

に稀釈し、水で洗浄した (1x)。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:4→1:3→2:3) 表題化合物を得た (495mg、82%)。Rf = 0.42 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 7.33; ES+: 897.33。

【0128】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル $\}$ -6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (N)

氷浴中でCH₂Cl₂ (3mL) とHCl/ジオキサン (4M、1mL) の混合物をゆっくりビシクロノネンM (495mg、0.585mmol) に加えた。これによって生じた溶液を0℃で攪拌した。1時間後、HCl/ジオキサン (4M、0.5mL) を加え、さらに1時間後、氷浴を除去した。75分後、減圧条件下で上記溶剤を除去し、残留物を高真空条件下で乾燥した。これによって生じた泡には、LC-MSによると約80%の表題物質を含んでいると推測され、さらに精製することなく使用した。LC-MS: Rt = 4.97; ES+: 774.97。

【0129】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-7- $\{$ 6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (0)

ビシクロノネンJ4 (122mg、0.167mmol) をCH₂Cl₂ (5mL) 中に溶解した溶液に(2-メトキシフェニル)酢酸 (50mg、0.328mmol)、DIPEA (0.126mL、0.740mmol)、DMAP (触媒量) およびEDC·HCl (34mg、0.173mmol) を加えた。この混合物を室温で3時間にわたって攪拌した後CH₂Cl₂で稀釈し、水で洗浄した (1x)。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:4→1:3→2:3→1:1) 表題化合物を得た (108mg、74%)。LC-MS: Rt = 7.34; ES+: 876.54。

【0130】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル $\}$ -6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル二塩酸塩 (P)

ビシクロノネン0 (114mg、0.130mmol) をCH₂Cl₂ (2mL) 中に溶解した。この溶液を-40℃まで冷却し、4MのHCl/ジオキサン (2mL) を加えた。ゆっくりと0℃まで温めながら50分間攪拌し、さらに0℃で1.5時間攪拌した。減圧条件下で上記溶剤を急速に除去した。高真空条件下で残留物を乾燥し、泡状の表記物質を得た (156mg)。これをさらに精製することなく使用した。LC-MS: Rt = 4.86; ES+: 776.48。

【0131】

タイプQの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]フェニル $\}$ -6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (Q1)

ビシクロノネンJ2 (868mg、1.25mmol) をCH₂Cl₂ (20mL) 中に溶解した溶液に(2-メトキシフェニル)酢酸 (343mg、2.06mmol)、DIPEA (0.652mL、3.81mmol)、DMAP (触媒量) およびEDC·HCl (201mg、1.05mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、再度EDC·HCl (73mg、0.38mmol) とDIPEA (0.163mmol、0.952mmol) を加えた。30分後、この反応混合物をCH₂Cl₂で稀釈し、1MのHCl水溶液 (1x) およびNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。

この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン1:3)、表題化合物を得た(948mg、90%)。LC-MS: Rt = 7.98; ES+: 861.51。

【0132】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[3-(tert\text{-ブチルジメチルシラニルオキシ})プロピル]フェニル\}$ -6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (Q2)

ビシクロノネンJ3 (1.34g、1.90 mmol) をCH₂Cl₂ (30mL) 中に溶解した溶液に2-メトキシフェニル酢酸 (633mg、3.81mmol)、DIPEA (0.652mL、3.81mmol)、DMAP (触媒量)、およびEDC·HCl (402mg、2.09mmol) を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌し、再度EDC·HCl (73mg、0.38mmol) とDIPEA (0.163mmol、0.952mmol) を加えた。30分後、この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) およびNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン1:3) 表題化合物を得た (1.47g、90%)。LC-MS: Rt = 8.17; ES+: 875.53。

【0133】

タイプRの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル(R1)

ビシクロノネンQ1 (948mg、1.13mmol) をCH₂Cl₂ (20mL) 中に溶解した。この溶液を0℃まで冷却し、4MのHCl/ジオキサン (20mL) を加えた。2.25時間後、減圧条件下で上記溶剤を急速に除去し、残留物を高真空条件下で直ちに乾燥した。これによって生じた泡をTHF (5mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。DIPEA (0.774mL、4.51mmol) とDMAP (触媒量) を加え、さらに塩化アセチル (0.064mL、0.91mmol) を加えた。-78℃で2.5時間が経過した後、MeOH (20mL) を加え、この反応混合物を放置して室温まで温めた。この反応混合物をEtOAcで希釈し、1MのHCl水溶液で洗浄し (1x)、この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン1:2) 表題化合物を得た (651mg、55%)。LC-MS: Rt = 5.47; ES+: 689.05。

【0134】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル(R2)

ビシクロノネンQ2 (1.47g、1.72mmol) をCH₂Cl₂ (25mL) 中に溶解した溶液に0℃で4MのHCl/ジオキサン (25mL) を加えた。0℃で2.25時間が経過した後、減圧条件下で上記溶剤を急速に除去し、高真空条件下でこの残留物を直ちに乾燥した。これによって生じた泡をTHF (75mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。DIPEA (1.18mL、6.88mmol) およびDMAP (触媒量) を加え、さらに、ゆっくり塩化アセチル (0.098mL、1.38mmol) を加えた。2.5時間後に-78℃でMeOH (80mL) を加え、その後この反応混合物を放置して室温まで温めた。EtOAcで希釈した後、同混合物を1MのHCl水溶液で洗浄し (1x)、この有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン1:2) 表題化合物を得た (651mg、55%)。

【0135】

タイプSの化合物

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (S1)

ビシクロノネンH5 (5.35g, 6.95mmol) をCH₂Cl₂ (30mL) 中に溶解した溶液を0℃まで冷却した。4MのHCl/ジオキサン (30mL) を加えた。この溶液を0℃で3.5時間攪拌し、減圧条件下で上記溶剤を除去し、残留物を高真空条件下で乾燥した。これによって生じた泡をTHF (100mL) 中に溶解し、-78℃まで冷却した。DIPEA (5.80mL, 34.7mmol) を加えた。塩化アセチル (0.494mL, 6.95mmol) をTHF (10mL) 中に溶解した溶液をゆっくり加えた。この反応混合物を-78℃で90分間攪拌し、放置して室温まで温めた後、MeOH (5mL) で、次いでEtOAcで希釈した。この有機抽出物を1MのHCl水溶液 (2x)、NaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した後、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:4→1:3→1:1→EtOAc) 表題化合物を得た (3.67g, 74%)。R_f = 0.50 (EtOAc)。LC-MS: 6.22; ES+: 711.31。

【0136】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (S2)

ビシクロノネンH6 (10.8g, 14.5mmol)、CH₂Cl₂ (110mL)、4MのHCl/ジオキサン (110mL)、THF (220mL)、DIPEA (12.4mL, 72.6mmol)、DMAP (89mg, 0.73mmol)、塩化アセチル (1.24mL, 17.4mmol)、およびMeOH (5mL) を用い、化合物S1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:3→1:1→EtOAc)、表題化合物を得た (8.59g, 86%)。R_f = 0.43 (EtOAc)。LC-MS: 6.32; ES+: 684.99。

【0137】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (S3)

ビシクロノネンH2 (3.00g, 4.08mmol)、CH₂Cl₂ (30mL)、4MのHCl/ジオキサン (30mL)、THF (60mL)、DMAP (25mg, 0.204mmol)、DIPEA (2.74mL, 16.4mmol)、塩化アセチル (0.343mL, 4.08mmol)、およびMeOH (5mL) を用い、化合物S1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:1→EtOAc→MeOH/EtOAc 1:9)、表題化合物 (1.80g, 79%) を生じさせた。R_f = 0.20 (EtOAc)。

【0138】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (S4)

ビシクロノネンH7 (5.80g, 7.73mmol)、CH₂Cl₂ (60mL)、4MのHCl/ジオキサン (60mL)、THF (50mL)、DMAP (47mg, 0.384mmol)、DIPEA (5.29mL, 31.7mmol)、塩化アセチル (0.604mL, 8.08mmol)、およびMeOH (5mL) を用い、化合物S1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:1→EtOAc→MeOH/EtOAc 1:9)、表題化合物 (3.07g, 69%) を生じさせた。R_f = 0.20 (EtOAc)。LC-MS: Rt = 4.80; ES+: 576.93。

【0139】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (S5)

10

20

30

40

50

ビスクロノネンH3 (5.04g、6.74mmol)、 CH_2Cl_2 (80mL)、4MのHCl/ジオキサン (80mL)、THF (80mL)、DIPEA (4.62mL、27.0mmol)、塩化アセチル (0.430mL、6.06mmol)、およびMeOH (5mL) を用い、化合物S1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:1 $\rightarrow$ EtOAc $\rightarrow$ MeOH/EtOAc 1:9)、表題化合物 (3.23g、83%) を得た。Rf = 0.20 (EtOAc)。LC-MS: Rt = 1.00; ES+: 575.13。

【0140】

タイプTの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-メトキシベンジルオキシ})プロポキシ]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (T1)

10

ビスクロノネンS1 (3.67g、5.15mmol) をEtOH (27mL) 中に溶解した溶液にNaOH水溶液 (1M、27mL、27mmol) を加えた。この混合物を3時間にわたって80°Cに加熱し、その後放置して室温まで冷却した。1MのHCl水溶液でpHを1~2に調整し、EtOAcで抽出 (2x) した後、この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧条件下で蒸発させた。この残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:1 $\rightarrow$ 3:1 $\rightarrow$ EtOAc $\rightarrow$ MeOH/EtOAc 1:9)、表題化合物 (1.45g、41%) を生じさせた。LC-MS: Rt = 5.50; ES+: 683.24。

【0141】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-クロロフェノキシ})プロピル]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (T2)

20

ビスクロノネンS2 (8.59g、12.5mmol) を原料化合物として用い、化合物T1の合成と同様に処理して、最後にFCで精製 (MeOH/ CH_2Cl_2 1:99 $\rightarrow$ 1:49 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 1:24) した後、表題化合物 (4.29g、52%) を得た。LC-MS: Rt = 5.61; ES-: 655.24。

【0142】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (T3)

30

ビスクロノネンS4 (3.07g、5.73mmol) をEtOH (119mL) 中に溶解した溶液と1MのNaOH水溶液 (119mL) を反応混合物として用い、化合物T1の合成と同様に処理して、最後にFCで精製 (MeOH/ CH_2Cl_2 1:99 $\rightarrow$ 1:49 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 1:24) した後、表題化合物 (1.88g、60%) を得た。LC-MS: Rt = 4.32; ES+: 548.96。

【0143】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(\text{tert-ブチルジメチルシラニルオキシ})プロピル]-フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (T4)

40

ビスクロノネンAZ1 (1.60g、2.93mmol)、イミダゾール (797mg、11.7mmol) およびTBDMS-Cl (1.1g、7.30mmol) をDMF (20mL) 中に溶解した混合物を室温で一晩攪拌した。 NH_4Cl の飽和水溶液を加え、ヘキサンで混合物を抽出した (3x)。この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を蒸発した。この粗生成物と K_2CO_3 (0.2g) をTHF (30ml)、MeOH (10ml)、および H_2O (10ml) 中に溶解した混合物を室温で3時間攪拌した。 NH_4Cl の飽和水溶液を加え、この混合物を Et_2O で抽出した (3x)。この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を蒸発した。これによって表題化合物を得た (1.85g、95%)。これは、さらに精製することなく使用した。

【0144】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(\text{tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ})エチル]フェニル\}$ -

50

3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (T5)

ビシクロノネンAZ2 (未精製、約5.79mmol)、イミダゾール (1.2g、17.6mmol) およびTBDPS-Cl (4.84g、17.6mmol) のDMF (50mL) 溶液の他に、 K_2CO_3 (0.5g)、THF (60mL)、MeOH (20mL) および H_2O (20mL) を用いて、化合物T4の合成と同様に処理した。未精製の表題化合物 (9.6g、量的な収量) は精製することなくさらに使用した。LC-MS: R_t = 1.26。

【0145】

タイプUの化合物

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (U1)

ビシクロノネンW1 (0.93g、1.37mmol) を CH_2Cl_2 (10mL) 中に溶解した溶液に0°CでHCl/ジオキサン (10mL) を加えた。15分後、氷浴を取除いた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧条件下で上記溶剤を除去した。高真空条件下で30分間乾燥して得た固形物または泡状物をTHF (10mL) 中に溶解した。DIPEA (0.983mL、5.48mmol) とDMAP (触媒量) を加えた。この溶液を-78°Cまで冷却し、AcCl (0.0973mL、1.37mmol) をTHF (5mL) 中に溶解した溶液を2分間かけてゆっくりと加えた。-78°Cで75分間経過した後、MeOH (10mL) を加え、この混合物を放置して温めた。EtOAcで希釈した後1MのHCl (1x) と $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (1x) でこの混合物を洗浄した。この有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧条件下で蒸発させた。この残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:3 → 1:1 → 3:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:19 → 1:9)、表題化合物 (253mg、30%) を生じさせた。 R_f = 0.30 (EtOAc)。LC-MS: R_t = 5.12; ES+: 622.31。

20

【0146】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (U2)

30

ビシクロノネンW2 (3.46g、4.88mmol) を CH_2Cl_2 (35mL) 中に溶解した溶液に0°CでHCl (ジオキサン中4M、35mL) を加えた。1時間後に氷浴を除去し、室温で1時間攪拌を続けた。減圧条件下で上記溶剤を除去し、残留物を高真空条件下で乾燥した。こうして得た泡状物質をTHF (50mL) 中に溶解した。DIPEA (3.34mL、19.5mmol) およびDMAP (触媒量) を加えた。この反応混合物を-78°Cまで冷却し、AcCl (0.347mL、4.88mmol) をTHF (20mL) 中に溶解したものを滴状にして加えた。-78°Cで2時間経過後、再度AcCl (0.100mL、1.41mmol) を加え、さらに、1.5時間後に三度目となるAcCl (0.050mL、0.71mmol) を加えた。30分後にMeOH (10mL) を加え、この混合物を放置して室温まで温めた。EtOAcで希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) と $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (1x) で洗浄した後、この有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9)、無色の泡状物質として表題化合物を得た (2.06g、65%)。 R_f = 0.15 (EtOAc)。LC-MS: R_t = 5.14; ES+: 650.21。

40

【0147】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (U3)

ビシクロノネンW3 (3.18g、4.40mmol) を CH_2Cl_2 (30mL) 中に溶解した溶液に0°CでHCl (ジオキサン中4M、30mL) を加えた。0°Cで1時間そして室温で1時間経過後、減圧条件下で上記溶剤を除去し、高真空条件下で残留物を乾燥した。この残留物をTHF (45mL) 中に溶

50

解し、DIPEA (3.02mL、17.6mmol) と DMAP (触媒量) を加えた。この溶液を -78°C まで冷却し、AcCl (0.313mL、4.40mmol) を THF (15mL) 中に溶解した溶液を滴状にして5分間かけて加えた。1.25時間後、再度 AcCl (0.070mL、0.984mmol) を加えた。30分後、MeOH (10mL) を加え、この混合物を放置して室温まで温めた。EtOAc で稀釈し、1M の HCl 水溶液 (1x) と NaHCO_3 の飽和水溶液 (1x) で洗浄した後、この有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC で精製し (EtOAc/ヘプタン 1:1 $\rightarrow$ EtOAc $\rightarrow$ MeOH/EtOAc 1:9)、泡状物質の形で表題化合物を得た (2.92g、66%)。R_f = 0.23 (EtOAc)。LC-MS: Rt = 5.24; ES+: 664.29。

【0148】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル(U4)

10

ビシクロノネンT3 (1.88g、3.42mmol)、メチルフェネチルアミン (1.49mL、10.3mmol)、DMAP (41mg、0.34mmol)、DIPEA (2.33mL、18.0mmol)、HOBt (46mg、0.34mmol) および EDC·HCl (1.64g、8.55mmol) の混合物を CHCl_3 (40mL) 中で一晩室温で攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で稀釈し、1M の HCl 水溶液 (2x) と NaHCO_3 の飽和水溶液で洗浄した。この有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物を FC で精製し (EtOAc/ヘプタン 1:4 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ EtOAc) 表題化合物を得た (1.33g、58%)。LC MS: Rt = 5.25; ES+: 666.08。

20

【0149】

タイプVの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-(4-ヒドロキシフェニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (V1)

ビシクロノネンH1 (4.18g、5.79mmol) を EtOH (55mL) 中に溶解した溶液に NaOH 水溶液 (1M、55mL、55mmol) を加えた。この混合物を 80°C で 28 時間攪拌した後、放置して室温まで冷却し、1M の HCl 水溶液で pH を 1 に調整した。EtOAc で抽出 (3x) した後、この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過した。減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物を FC で精製し (MeOH/ CH_2Cl_2 1:49 $\rightarrow$ 3:97 $\rightarrow$ 1:24 $\rightarrow$ 1:19 $\rightarrow$ 1:9 $\rightarrow$ 1:4)、表題化合物を得た (1.50g、40%)。R_f = 0.29。LC-MS: Rt = 4.91; ES-: 561.12。

30

【0150】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (V2)

ビシクロノネンH2 (13.75g、18.7mmol) の EtOH (180mL) 溶液に NaOH 水溶液 (1M、180mL、180mmol) を加えた。この混合物を 80°C で 8 時間攪拌した後、 -5°C で一晩放置した。1M の HCl 水溶液でこの混合物の pH を 1 に調整し、EtOAc で抽出した (3x)。この有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧下に除去した。残留物を FC で精製し (MeOH/ CH_2Cl_2 1:49 $\rightarrow$ 3:47 $\rightarrow$ 1:24 $\rightarrow$ 1:19 $\rightarrow$ 1:9 $\rightarrow$ 1:4)、(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-7-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルで汚染された表題化合物を得た (7.09g、64%)。R_f = (0.40 MeOH/ CH_2Cl_2 1:9)。R_t = 4.90; ES-: 589.16。

40

【0151】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (V3)

50

ビスクロノネンH3 (13.50g、18.0mmol) をEtOH (180mL) 中に溶解した溶液にNaOH水溶液 (1M、180mL、180mmol) を加えた。この混合物を40℃まで加熱し、1時間後さらに80℃まで加熱した。7時間後、-5℃でこの混合物を一晩放置した。EtOH (100mL) とNaOH水溶液 (1M、50mL、50mmol) を加え、この溶液を6時間にわたり80℃に加熱した。室温まで冷却し、1MのHCl水溶液でpHを1に調整した後、この混合物をEtOAcで抽出した (3x)。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 3:97 → 1:24 → 1:19 → 1:9 → 1:4)、表題化合物を得た (4.80g、55%)。R_f = 0.50 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 4.99; ES⁻: 603.20。

【0152】

タイプWの化合物

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (W1)

ビスクロノネンV1 (1.50g、2.66mmol) をCHCl₃ (30mL) 中に懸濁させた懸濁液にメチルフェネチルアミン (0.774mL、5.32mmol) を加えた。DMAP (32.5mg、0.266mmol)、HOBt (36mg、0.266mmol)、およびEDC·HCl (765mg、3.99mmol) を連続して加えた。室温で3日間経過した後、この混合物をCH₂Cl₂で希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) とNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:9 → 1:4 → 3:7 → 2:3 → 1:1 → 3:2 → 7:3) 無色の固形物として表題化合物を得た (0.93g、51%)。R_f = 0.25 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 5.86; ES⁻: 678.14。

【0153】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (W2)

20

ビスクロノネンV2 (7.09g、11.97mmol) をCHCl₃ (140mL) 中に溶解した溶液にN-メチルフェネチルアミン (3.48mL、24.0mmol)、DMAP (137mg、1.12mmol)、HOBt (151mg、1.12mmol) およびEDC·HCl (3.44g、18.0mmol) を加えた。この混合物を室温で3日間攪拌した後、CH₂Cl₂で希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) とNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 3:122 → 4:121 → 1:24 → 1:9 → 1:4) 表題化合物を得た (3.46g、41%)。R_f = 0.26 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19)。LC-MS: Rt = 5.87; ES⁺: 708.40。

【0154】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (W3)

30

40

ビスクロノネンV3 (7.59g、12.5mmol) をCHCl₃ (150mL) 中に溶解した溶液にメチルフェネチルアミン (3.63mL、25.0mmol)、DMAP (153mg、1.25mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC·HCl (3.80g、19.2mmol) を加えた。この混合物を室温で3日間攪拌した後、CH₂Cl₂で希釈し、1MのHCl水溶液 (1x) とNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 3:97 → 1:24 → 1:9 → 1:4) 表題化合物を得た (3.18g、35%)。R_f = 0.42 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19)。LC-MS: Rt = 5.99; ES⁺: 744.50。

【0155】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-6-ヒドロキシメチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキ

50

シ)-プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (X)

ビシクロノネンS1 (2.29g、3.21mmol) をCH₂Cl₂ (100mL) 中に溶解した溶液に-78℃でBF₃·Et₂O (0.460mL、3.66mmol) を加えた。この混合物を-78℃で30分間攪拌し、DIBAL (トルエン中1M、6.42mL、6.42mmol) を加えた。75分後、氷を加え、混合物を放置して室温まで温めた。CH₂Cl₂を加え、この混合物を1MのHCl水溶液で洗浄した(1x)。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン1:2 → 1:1 → EtOAc)、表題化合物を得た(1.01g、47%)。

【0156】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-6-ホルミル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (Y)

ビシクロノネンX (258mg、0.385mmol) をCH₂Cl₂ (5mL) 中に溶解した溶液に、0℃で、0℃までデス-マーチンピリオダン(Dess-Martin periodane) (170mg、0.401mmol) を加えた。0℃で45分経過後、再度ピリオダン(periodane)を加えた。この溶液を15分間攪拌した後、減圧条件下で上記溶剤を除去した。この残留物をFCで直接精製し(EtOAc/ヘプタン2:3 → 1:1 → 3:2 → 7:3)表題化合物を得た(188mg、73%)。R_f = 0.49 (EtOAc)。LC-MS: Rt = 6.18; ES+: 667.21。

【0157】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-6-メチルアミノメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (Z)

ビシクロノネンY (334mg、0.50mmol) をMeOH (10mL) 中に溶解した溶液にメチルアミン(水中40%、0.215mL、2.5mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、0℃まで冷却した。NaBH₄ (20mg、0.50mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、K₂CO₃ (263mg)を加えた。減圧条件下で蒸発させた後、残留物をEtOAcと水に分配した。この有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。上記溶剤は減圧条件下で除去した。残留物をRP18-MPLCで精製し、表題化合物を得た(130mg、38%)。LC-MS: Rt = 1.00; ES+: 682.14。

【0158】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AA)

ビシクロノネンH6 (1.71g、2.3mmol) をEtOH (50mL) 中に溶解した。1MのNaOH水溶液(50mL)を加え、この混合物を80℃まで加熱した。この溶液を80℃で5時間攪拌した後、放置して室温まで冷却した。1MのHCl水溶液でpHを1~2に調整した後、この混合物をEtOAcで抽出した(3x)。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し(EtOAc/ヘプタン2:3 → 1:2 → 1:1)表題化合物を得た(504mg、31%)。R_f = 0.30 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 6.21; ES-: 712.34。

【0159】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AB)

ビシクロノネンAA (504mg、0.703mmol) をCHCl₃ (25mL) 中に溶解した。[2-(2-クロロフ

10

20

30

40

50

エニル)エチル]メチルアミン (Jaques B., Wallace R. G., *Tetrahedron*, 1977, 33, 581 ; 238mg、1.40mmol)、DIPEA (0.240mL、1.40mmol)、DMAP (17mg、0.14mmol)、HOBt (19mg、0.10mmol) およびEDC・HCl (135mg、1.40mmol) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂で稀釈し、水で洗浄した (1x)。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、上記溶剤を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルに通して濾過して精製し、黄色みがかった泡状物として表題化合物を得た (336mg、55%)。

【0160】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AC)

10

ビシクロノネンAB (336mg、0.378mmol) をCH₂Cl₂ (3mL) 中に溶解した。4MのHCl/ジオキサン (13mL) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。上記溶剤は減圧条件下で除去した。高真空条件下で残留物を乾燥し、無色の泡状物として表題化合物を得た。これは、さらに精製することなく使用した。LC-MS: Rt = 5.26; ES+: 765.85。

【0161】

9-メチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (AE)

(4-ベンジル-6-エトキシカルボニルメチル-1-メチルピペラジン-2-イル)酢酸エチルエステル (WO 92/05174) (71.0g、0.196mol) をMeOH (400mL) 中に溶解した。TFA (77.8mL、1.02mol) を加え、このフラスコを窒素でパージした。Pd/C (10%、水分50%、3.6g) を加えた。このフラスコを閉じ、水素でパージした (3x)。1日後、この混合物をセライトで濾過し、MeOHで洗浄した。上記溶剤は減圧条件下で除去し、泡状物の残留物 (92.7g) を高真空条件下で乾燥した。tBuOK (117.2g、1.04mol) をトルエン (3.07L) 中に溶解した溶液を加熱して還流させた。あらかじめ入手しておいた未精製のピペラジンをTHF (300mL) 中に溶解した溶液を滴状にして50分間かけて加えた。この黒色混合物を10分間攪拌し、放置して室温まで冷却した。この混合物を0℃まで冷却し、AcOH (36.6mL、0.635mol) を加えた。上記溶剤は減圧条件下で除去し、残留物をFCで精製した (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 → 1:4 → 1:3)。R_f 値が0.10 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9) に近い画分を収集し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。この残留物を5MのHCl水溶液 (2L) 中に溶解し、この反応混合物を加熱して一晩還流させた。この混合物を放置して室温まで冷却し、氷浴でさらに0℃まで冷却した。慎重に固形KOHを加えてpHを12に調整した。この混合物をCH₂Cl₂で抽出した (3x)。この一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、上記溶剤は減圧条件下で除去した。残留物をCH₂Cl₂ (400mL) 中に懸濁し、0℃まで冷却した。DIPEA (19.1mL、112mmol) を加えた。Boc₂O (24.3g、113mmol) をCH₂Cl₂ (200mL) 中に溶解した溶液を滴状にして加えた。この混合物を0℃で1時間、次いで室温で1時間攪拌した。この混合物をNa₂CO₃の10%水溶液で洗浄した (2x)。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、上記溶剤は減圧条件下で蒸発した。残留物をFCで精製した (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc)。表題化合物は、ヘプタンから再結晶可能な固体として得た (15.6g、30%)。R_f = 0.45 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: Rt = 1.55; ES+: 254.16。

20

30

40

【0162】

(1R, 5S)-9-メチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,6-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-メチルエステル (AF)

(-)-ビス[(S)-1-フェニルエチル]アミン塩酸塩 (226mg、0.864mmol) をTHF (3mL) 中に懸濁した懸濁液に0℃でn-BuLi (ヘキサン中1.6M、1.136mL、1.808mmol) を滴状にして加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌した後、-78℃まで冷却した。ビシクロノネンAE (200mg、0.786mmol) をTHF (2mL) 中に溶解した溶液を滴状にして3分間かけて加えた。この反応混合物を-78℃で3時間攪拌し、シアノギ酸メチル(methylcyanoformat) (0.081mL、1.0

50

2mmol)を加えた。この反応混合物を -78°C で30分間攪拌し、 AgNO_3 (191mg、1.124mmol)を $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:1、2mL)中に溶解した溶液を加えた。10分後、 H_2O (1.5mL)と AcOH (1.5mL)を加え、この反応混合物を放置して室温まで温めた。 Ag 塩が完全に溶解するまでアンモニアック(ammoniac) (水中25%)を加えた。この反応混合物を EtOAc (1x)と CH_2Cl_2 (2x)で抽出した。この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC で精製し($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:14)表題化合物を得た(167mg、68%)。 $R_f = 0.37$ ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9)。LC-MS: $R_t = 0.76$; ES^+ : 313.10。 $ee = 82\%$ 。

【0163】

(1R, 5S)-9-メチル-7-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル (AG)

10

(-)-ビス[(S)-1-フェニルエチル]アミン塩酸塩 (226mg、0.864mmol)を THF (3mL)中に懸濁した懸濁液に 0°C で $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中1.6M、1.136mL、1.808mmol)を滴状にして加えた。この混合物を 0°C で1時間攪拌した後、 -78°C まで冷却した。ビシクロノネンAE (200mg、0.786mmol)を THF (2mL)中に溶解した溶液を滴状にして3分間かけて加えた。この反応混合物を -78°C で3時間攪拌し、シアノギ酸メチル (0.081mL、1.02mmol)を加えた。この反応混合物を -78°C で30分間攪拌し、 AgNO_3 (191mg、1.124mmol)を $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:1、2mL)中に溶解した溶液を加えた。10分後、 H_2O (1.5mL)と AcOH (1.5mL)を加え、この反応混合物を放置して室温まで温めた。 Ag 塩が完全に溶解するまでアンモニアック (水中25%)を加えた。この反応混合物を EtOAc (1x)と CH_2Cl_2 (2x)で抽出した。この一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC で精製し($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:14)表題化合物を得た(150mg、49%)。 $R_f = 0.50$ ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9)。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES^+ : 389.09。 $ee = 84\%$ 。

20

【0164】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AH)

【0165】

ビシクロノネンS3 (900mg、1.60mmol)をトルエン (15mL)中に溶解した溶液を N_2 でバージした(4x)。2-ブromo-5-フルオロフェノール (0.267mL、2.4mmol)、TMAD (344mg、2.00mmol)およびトリブチルホスフィン (1.18mL、4.80mmol)を加え、この反応混合物を加熱して1時間還流させた。この混合物を放置して室温まで冷却し、上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC で精製し($\text{EtOAc}/\text{ヘプタン}$ 1:24 $\rightarrow$ 1:9 $\rightarrow$ 2:3 $\rightarrow$ 7:3)表題化合物を得た(1.06 g, 90%)。 $R_f = 0.58$ (EtOAc)。LC-MS: $R_t = 6.52$; ES^+ : 733.00。

30

【0166】

タイプAJの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AJ1)

40

ビシクロノネンAH (1.06g、1.44mmol)を EtOH (30mL)中に溶解した溶液と NaOH の1Mの水溶液 (30mL)の混合物を 80°C で2.5時間にわたり効率的に攪拌した。この混合物を放置して室温まで冷却し、 HCl の1M水溶液で酸性化し、 EtOAc で抽出した(3x)。この一緒にした有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC で精製し($\text{EtOAc}/\text{ヘプタン}$ 1:1 $\rightarrow$ 3:1 $\rightarrow$ $\text{EtOAc} \rightarrow \text{MeOH}/\text{EtOAc}$ 1:19 $\rightarrow$ 1:9)表題化合物を得た(845mg、83%)。 $R_f = 0.10$ (EtOAc)。LC-MS: $R_t = 5.78$; ES^- : 702.81。

【0167】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-

50

1,1-ジメチルエチル)エステル (AJ2)

ビスクロノネンAR1 (296mg、0.39mmol) をMeOH (10mL) 中に溶解した溶液を0℃でN₂でパージした (3x)。Pd/C (10%、触媒量) を加え、この混合物をH₂でパージした (4x)。この混合物をH₂雰囲気中で0℃で2時間にわたって攪拌し、セライトで濾過した。上記溶剤は減圧条件下で除去し、残留物を高真空条件下で乾燥した (200mg、80%)。これは、さらに精製することなく使用した。LC-MS: R_t = 5.83。

【0168】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3, 9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AJ3)

10

ビスクロノネンAR2 (205mg、0.25mmol)、Pd/C (触媒量) およびMeOH (10mL) を用いて、化合物AJ2の合成と同様に処理した。さらに精製することなく、この粗生成物 (100mg、56%) を使用した。LC-MS: R_t = 5.81。

【0169】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AJ4)

20

反応混合物として、ビスクロノネンBL (1.55g、2.07mmol)、EtOH (55mL) およびNaOHの1M水溶液 (55mL) を用い、化合物AJ1の合成と同様に処理して、最後に残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9)、表題化合物を得た (1.17 g, 78%)。R_f = 0.20 (EtOAc)。R_t = 6.02; ES+: 721.12。

【0170】

タイプAKの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK1)

30

ビスクロノネンW2 (1.68g、2.37mmol) をトルエン (50mL) 中に溶解した溶液をN₂でパージした (4x)。2-ブロモ-5-フルオロフェノール (0.403mL、3.56mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (897mg、3.56mmol) およびトリブチルホスフィン (1.62mL、7.12mmol) を加えた。この混合物を加熱し、2時間還流させた。次に、この混合物を放置して室温まで冷却し、減圧条件下で上記溶剤を除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:19 → 1:9 → 1:4 → 1:1 → 3:1)、表題化合物を得た (1.88g、90%)。R_f = 0.80 (EtOAc)。LC-MS: R_t = 7.30。

【0171】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK2)

40

ビスクロノネンAY1 (12.15g、16mmol)、(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミン (9.08g、50mmol)、DIPEA (10.9mL、64mmol)、DMAP (488mg、4mmol)、HOBt (2.43g、18mmol) およびEDC·HCl (4.60g、24mmol) の混合物をCH₂Cl₂ (250mL) 中に溶解し一晩攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂で希釈し、HClの1M水溶液 (3x) およびNaHCO₃の飽和水溶液 (1x) で洗浄した。この有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、上記溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFCで精製し (EtOAc/ヘプタン1:5 → 1:3 → 1:2) 表題化合物を得た (9.10g、63%)

50

)。LC-MS: Rt = 7.68。

【0172】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK3)

CH₂Cl₂ (7mL) 中のビシクロノネンAY1 (552mg、0.75mmol)、ベンジルシクロプロピルアミン (Loeppky, R. N.ら、J. Org. Chem, 2000, 65, 96; 221mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(570mg、88%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0173】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK4)

ビシクロノネンAY1 (552mg、0.75mmol)、(2-クロロベンジル)エチルアミン (Ishihara Y.ら、Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225; 255mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(543mg、82%)。LC-MS: Rt = 1.29。

【0174】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK5)

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミン (248mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(526mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0175】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK6)

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)アミン (Brabander H. J.ら、J. Org. Chem, 1967, 32, 4053, 323mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(551mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.25。

【0176】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)

エステル (AK7)

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-アミン (242mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(553mg、84%)。LC-MS: Rt = 1.29。

【0177】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK8)

10

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (311mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(566mg、82%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0178】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK9)

20

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (311mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(570mg、82%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0179】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK10)

30

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミン (287mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(506mg、74%)。LC-MS: Rt = 1.30。

40

【0180】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK11)

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミン (462mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題

50

化合物を得た(693mg、100%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0181】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK12)

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピルフェネチルアミン (Smith, P. W.ら; J. Med. Chem., 1998, 41, 787; 242mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(510mg、77%)。LC-MS: Rt = 1.28。

10

【0182】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK13)

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、[2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミン (294mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(540mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.28。

20

【0183】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK14)

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン (296mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(572mg、83%)。LC-MS: Rt = 1.28。

30

【0184】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK15)

40

ビシクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン (269mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) およびEDC·HCl (216mg、1.12mmol) を溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(533mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0185】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK16)

50

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-アミン (263mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) および EDC·HCl (216mg、1.12mmol) を 溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た (562mg、84%)。LC-MS: Rt = 1.29。

【0186】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK17)

10

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)アミン (311mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) および EDC·HCl (216mg、1.12mmol) を 溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た (530mg、76%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0187】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK18)

20

ビスクロノネンAY1 (552 mg、0.75mmol)、シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-アミン (263mg、1.50mmol)、DIPEA (0.515mL、3.00mmol)、DMAP (23mg、0.19mmol)、HOBt (101mg、0.75mmol) および EDC·HCl (216mg、1.12mmol) を 溶解したCH₂Cl₂ (7mL) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た (530mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.30。

【0188】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK19)

30

CH₂Cl₂ (25mL) 中のビスクロノネンAY1 (1.30g、1.77mmol)、(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (992mg、5.30mmol)、DIPEA (1.01mL、7.08mmol)、DMAP (54mg、0.44mmol)、HOBt (263mg、1.95mmol) およびEDC·HCl (509mg、2.66mmol) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、中間化合物 (反応式13参照) を得た (1.49g、93%)。LC-MS:Rt = 7.81。

次いで、反応式13に示すように、THF (4mL)、tert-BuOH (2mL) および水 (1mL) 中の上記中間化合物 (1.49g、1.65mmol)、NMO·H₂O (245mg、1.82mmol)、およびOsO₄ (tert-BuOH中2.5%、0.207mL、0.017mmol) を用い、FCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 →2:3 →3:2 →4:1 →EtOAc)、2番目の中間化合物ATを得た (866mg、56%)。Rf = 0.50 (EtOAc)。 LC-MS: Rt = 6.95。

40

次に、THF (8mL) および水 (2mL) 中の2番目の中間化合物AT (866mg、0.922mmol) とNaIO₄ (217mg、1.01mmol) を用い、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 →2:3)、3番目の中間化合物AUを得た (751mg、90%)。Rf = 0.75 (EtOAc)。

最後に、MeOH (10mL) 中の3番目の中間化合物AU (751mg、0.828mmol) とNaBH₄ (35mg、0.9mmol) を用い、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン2:3)、表題の中間化合物AVを得た (599mg、80%)。LC-MS: Rt = 7.30。

50

【0189】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK20)

ビスクロノネンAY2 (7.68g、9.86mmol)、(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミン (5.37、29.6mmol)、DIPEA (6.75mL、39.4mmol)、DMAP (301mg、2.47mmol)、HOBt (1.46mg、10.8mmol) およびEDC·HCl (2.84g、14.8mmol) のCH₂Cl₂ (150mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して(EtOAc/ヘプタン1:4 →3:7 →2:3 →1:1)、表題化合物を得た(3.7g、40%)。Rf = 0.55 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: Rt = 7.97。

10

【0190】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7- $\{$ 4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK21)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、ベンジルシクロプロピルアミン (Loeppky R. N. ら, J. Org. Chem., 2000, 65, 96, 1.27g; 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(520mg、57%)。LC-MS: Rt = 7.79。

20

【0191】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK22)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、(2-クロロベンジル)エチルアミン (Ishihar, Y. ら, Chem. Pharm. Bull, 1991, 39, 3225, 254mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(475mg、51%)。LC-MS: Rt = 7.82。

30

【0192】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK23)

40

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミン (247mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(465mg、50%)。LC-MS: Rt = 7.69。

【0193】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK24)

50

ビスクロノネンAY2 (779mg, 1.00mmol)、シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミン (Brabander H. J.ら, J. Org. Chem., 1967, 32, 4053; 323mg, 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL, 4.00mmol)、DMAP (30mg, 0.25mmol)、HOBt (135mg, 1.00mmol) およびEDC・HCl (287mg, 1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(345mg, 35%)。LC-MS: Rt= 7.76。

【0194】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK25)

10

ビスクロノネンAY2 (779mg, 1.00mmol)、シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミン (242mg, 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL, 4.00mmol)、DMAP (30mg, 0.25mmol)、HOBt (135mg, 1.00mmol) およびEDC・HCl (287mg, 1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(722mg, 78%)。LC-MS: Rt = 7.77。

【0195】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK26)

20

ビスクロノネンAY2 (779mg, 1.00mmol)、シクロプロピル-(4-メトキシフェノキシメチル)アミン (311mg, 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL, 4.00mmol)、DMAP (30mg, 0.25mmol)、HOBt (135mg, 1.00mmol) およびEDC・HCl (287mg, 1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(579mg, 60%)。LC-MS: Rt = 7.64。

【0196】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK27)

30

ビスクロノネンAY2 (779mg, 1.00mmol)、シクロプロピル-m-トリルオキシメチルアミン (311mg, 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL, 4.00mmol)、DMAP (30mg, 0.25mmol)、HOBt (135mg, 1.00mmol) およびEDC・HCl (287mg, 1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(340mg, 36%)。LC-MS: Rt = 7.83。

40

【0197】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK28)

CH₂Cl₂ (10mL) 中のビスクロノネンAY2 (779mg, 1.00mmol)、シクロプロピル(3,4-ジメチルフェノキシエチル)アミン (308mg, 1.50mmol)、DIPEA (0.684mL, 4.00mmol)、DMAP (30mg, 0.25mmol)、HOBt (135mg, 1.00mmol) およびEDC・HCl (287mg, 1.50mmol) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(

50

470mg、49%)。LC-MS: Rt = 7.93。

【0198】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK29)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-フェネチルアミン (Smith, P. W.ら, J. Med. Chem., 1998, 41, 787; 242mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(449mg、49%)。LC-MS: Rt = 7.72。

【0199】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK30)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、[2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミン (294mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(605mg、63%)。LC-MS: Rt = 7.89。

【0200】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK31)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン (296mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(670mg、70%)。LC-MS: Rt = 7.70。

【0201】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK32)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン (269mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(638mg、68%)。LC-MS: Rt = 7.70。

【0202】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK33)

10

20

30

40

50

ビスクロノネンAY2 (779 mg、1.00mmol)、シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミン (263mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135 mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(659mg、70%)。LC-MS: Rt = 7.58。

【0203】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{-フェニル}\}$ -6- $[(2R^*)\text{-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル}]\text{メチルカルバモイル}$]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルと(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{-フェニル}\}$ -6- $[(2S^*)\text{-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル}]\text{メチルカルバモイル}$]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルの1:1の混合物 (AK34)

10

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、(rac.)-2-メチルアミノ-1-フェニルエタノール (310mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(456mg、50%)。LC-MS: Rt = 7.42。

20

【0204】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{-フェニル}\}$ -6- $[\text{シクロプロピル}-(3,5\text{-ジメトキシベンジル})\text{カルバモイル}]\text{-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル}$ (AK35)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミン (311mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(736mg、76%)。LC-MS: Rt = 7.73。

30

【0205】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{-フェニル}\}$ -6- $[\text{シクロプロピル}-(2\text{-p-トリルエチル})\text{カルバモイル}]\text{-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル}$ (AK36)

ビスクロノネンAY2 (779mg、1.00mmol)、シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミン (263mg、1.50mmol)、DIPEA (0.684mL、4.00mmol)、DMAP (30mg、0.25mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (287mg、1.50mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(718mg、77%)。LC-MS: Rt = 7.73。

40

【0206】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]シクロプロピルカルバモイル}-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{-フェニル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK37)

CH₂Cl₂ (20mL) 中のビスクロノネンAY2 (1.45、2.00mmol)、(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (1.12g、6.00mmol)、DIPEA (1.37mL、8.00mmol)、DMAP (62mg、0.50mmol

50

)、HOBt (298mg、2.20mmol) およびEDC·HCl (576mg、3.00mmol) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、中間化合物を得た (1.77g、93%)。LC-MS: Rt = 7.95。

次いで、THF (40mL)、tert-BuOH (20mL) および水 (10mL) 中の上記中間化合物 (1.77g、1.86mmol)、NMO·H₂O (516mg、3.82mmol)、およびOsO₄ (tert-BuOH中2.5%、0.276mL、0.023mmol) を用い、FCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 →2:3 →3:2 →4:1 →EtOAc)、2番目の中間化合物ATを得た (548mg、27%)。Rf= 0.60 (EtOAc)。LC-MS: Rt = 7.43; ES+:980.18。

次に、THF (8mL) および水 (2mL) 中の2番目の中間化合物AT (928mg、0.945mmol) とNaIO₄ (222mg、1.04mmol) を用い、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 →2:3)、3番目の中間化合物AUを得た (868mg、97%)。Rf = 0.80 (EtOAc)。

最後に、化合物AVの調製の場合と同様に、MeOH (10mL) 中の3番目の中間化合物AU (868mg、0.914mmol) とNaBH₄ (38mg、1.0mmol) を用い、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン2:3)、表題の中間化合物AVを得た (603mg、69%)。LC-MS: Rt = 7.44。

【0207】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK38)

ビスクロノネンAY3 (411mg、0.58mmol)、(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミン (211mg、1.16mmol)、DIPEA (0.397mL、2.32mmol)、DMAP (18mg、0.15mmol)、HOBt (86mg、0.64mmol) およびEDC·HCl (167mg、0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(312mg、62%)。LC-MS: Rt = 7.66。

【0208】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK39)

ビスクロノネンAY3 (411mg、0.58mmol)、ベンジル-シクロプロピルアミン (Loeppk R. N.ら, J. Org. Chem., 2000, 65, 96; 171mg、1.16mmol)、DIPEA (0.397mL、2.32mmol)、DMAP (18mg、0.15mmol)、HOBt (86mg、0.64mmol) およびEDC·HCl (167mg、0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(340mg、70%)。LC-MS: Rt = 8.12。

【0209】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK40)

ビスクロノネンAY3 (411mg、0.58mmol)、(2-クロロベンジル)-エチルアミン (Ishihara Y.ら, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225; 197mg、1.16mmol)、DIPEA (0.397mL、2.32mmol)、DMAP (18mg、0.15mmol)、HOBt (86mg、0.64mmol) およびEDC·HCl (167mg、0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(374mg、74%)。LC-MS: Rt = 8.30。

【0210】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エス

テル (AK41)

ビスクロノネンAY3 (411mg, 0.58mmol) 、シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミン (192mg, 1.16mmol) 、DIPEA (0.397mL, 2.32mmol) 、DMAP (18mg, 0.15mmol) 、HOBt (86mg, 0.64mmol) およびEDC・HCl (167mg, 0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(350mg、70%)。LC-MS: Rt = 8.13。

【0211】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK42)

10

ビスクロノネンAY3 (411mg, 0.58mmol) 、シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミン (Brabander H. J.ら, J. Org. Chem., 1967, 32, 4053 ; 250mg, 1.16mmol) 、DIPEA (0.397mL, 2.32mmol) 、DMAP (18mg, 0.15mmol) 、HOBt (86mg, 0.64mmol) およびEDC・HCl (167mg, 0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(294mg、56%)。LC-MS: Rt =8.16。

【0212】

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK43)

ビスクロノネンAY3 (411mg, 0.58mmol) 、シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミン (187mg, 1.16mmol) 、DIPEA (0.397mL, 2.32mmol) 、DMAP (18mg, 0.15mmol) 、HOBt (86mg, 0.64mmol) およびEDC・HCl (167mg, 0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(294mg、56%)。LC-MS: Rt = 8.15。

30

【0213】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK44)

ビスクロノネンAY3 (411mg, 0.58mmol) 、シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (187mg, 1.16mmol) 、DIPEA (0.397mL, 2.32mmol) 、DMAP (18mg, 0.15mmol) 、HOBt (86mg, 0.64mmol) およびEDC・HCl (167mg, 0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(159 mg, 30%)。LC-MS: Rt = 7.93。

40

【0214】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK45)

ビスクロノネンAY3 (411mg, 0.58mmol) 、シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (287mg, 1.16mmol) 、DIPEA (0.397mL, 2.32mmol) 、DMAP (18mg, 0.15mmol) 、HOBt (86mg, 0.64mmol) およびEDC・HCl (167mg, 0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を

50

用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(237mg、45%)。LC-MS: Rt = 7.69。

【0215】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK46)

ビスクロノネンAY3 (411mg、0.58mmol)、シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミン (222mg、1.16mmol)、DIPEA (0.397mL、2.32mmol)、DMAP (18mg、0.15mmol)、HOBt (86mg、0.64mmol) およびEDC·HCl (167mg、0.87mmol) のCH₂Cl₂ (8mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(185mg、36%)。LC-MS: Rt = 8.12。

【0216】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK47)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、シクロプロピル-フェネチルアミン (Smith, P. W.ら、J. Med. Chem., 1998、41、787、402mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC·HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(309mg、44%)。LC-MS: Rt = 8.01。

【0217】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK48)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、[2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミン (487mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC·HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(272mg、37%)。LC-MS: Rt = 8.20。

【0218】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK49)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン (491mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC·HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(309mg、42%)。LC-MS: Rt = 7.98。

【0219】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチル

10

20

30

40

50

エチル)エステル (AK50)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン (491mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC・HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(294 mg, 41%)。LC-MS: Rt = 7.93。

【0220】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK51)

10

ビスクロノネンAY3 (590 mg、0.83mmol)、シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミン (491mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169 mg、1.25mmol) およびEDC・HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(258mg、36%)。LC-MS: Rt = 8.16。

【0221】

(rac.)-1R*, 5S*)-6-[((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルと(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルの1:1の混合物 (AK52)

20

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、(rac.)-2-メチルアミノ-1-フェニルエタノール (377mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC・HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(117mg、17%)。LC-MS: Rt = 7.50。

30

【0222】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK53)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミン (516mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC・HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(258mg、35%)。LC-MS: Rt = 7.80。

40

【0223】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK54)

ビスクロノネンAY3 (590mg、0.83mmol)、シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミン (4

50

26mg、2.49mmol)、DIPEA (0.568mL、3.32mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (169mg、1.25mmol) およびEDC·HCl (239mg、1.25mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(235 mg、32%)。LC-MS: Rt = 8.16。

【0224】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK55)

10

ビスクロノネンAY3 (1.18g、1.66mmol)、(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (932mg、4.98mmol)、DIPEA (1.14mL、6.64mmol)、DMAP (51mg、0.42mmol)、HOBt (338mg、2.50mmol) およびEDC·HCl (478mg、2.50mmol) のCH₂Cl₂ (20mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、FCで精製して、中間化合物を得た (613mg、42%)。LC-MS: Rt = 8.16。

次いで、上記中間化合物 (613mg、0.697mmol)、NMO·H₂O (141mg、1.05mmol)、およびOsO₄ (tert-BuOH中2.5%、0.175mL、0.014mmol) のTHF (8mL)、tert-BuOH (4mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物ATの合成と同様に処理し、FCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc)、2番目の中間化合物を得た (348mg、55%)。Rf = 0.05 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 7.31。

20

次に、2番目の中間化合物 (348mg、0.381mmol) とNaIO₄ (122mg、0.571mmol) のTHF (6mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物AUの合成と同様に処理し、残留物を高真空条件下で乾燥して、3番目の中間化合物を得た (269mg、80%)。この化合物は、さらに精製することなく使用した。LC-MS: Rt = 7.29。

最後に、3番目の中間化合物 (269mg、0.305mmol) とNaBH₄ (13mg、0.34mmol) のMeOH (5mL) 溶液を用いて、化合物AVの合成と同様に処理し、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 → 2:3 → 3:2 → 4:1)、表題化合物を得た (210mg、78%)。LC-MS: Rt = 7.55。

【0225】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK56)

30

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミン (290mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(451mg、74%)。LC-MS: Rt = 1.30。

【0226】

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK57)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、(2-クロロベンジル)-エチルアミン (Ishihara, Y.ら, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225: 290mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(596mg、83%)。LC-MS: Rt = 1.30。

50

【0227】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK58)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミン (264mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(519mg、73%)。LC-MS: Rt = 1.29。

10

【0228】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK59)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミン (Brabander H. J.ら, J. Org. Chem., 1967, 32, 4053; 344mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(584mg、78%)。LC-MS: Rt = 1.30。

20

【0229】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK60)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミン (258mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(569mg、48%)。LC-MS: Rt = 1.30。

30

【0230】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK61)

40

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (332mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(591mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0231】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK62)

50

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (332mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(584 mg, 77%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0232】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK63)

10

CH₂Cl₂ (5mL) 中のビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル(2-m-トリルオキシエチル)アミン (306mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(525mg、71%)。LC-MS: Rt = 1.30。

【0233】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK64)

20

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-フェネチルアミン (Smith P. W. ら, J. Med. Chem., 1998, 41, 787; 258mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(360mg、50%)。LC-MS: Rt = 1.30。

【0234】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-2-(2-クロロフェニル)エチルシクロプロピルカルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK65)

30

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、[2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミン (313mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(572mg、76%)。LC-MS: Rt = 1.30。

【0235】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6- $\{$ シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK66)

40

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン (316mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(584mg、79%)。LC-MS: Rt = 1.29。

50

【0236】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6- $\{$ シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK67)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン (287mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol)およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol)のCH₂Cl₂ (5mL)溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(616mg、84%)。LC-MS: Rt = 1.28。

10

【0237】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK68)

ビスクロノネンAY4 (596 mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミン (280mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol)およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol)のCH₂Cl₂ (5mL)溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(556mg、76%)。LC-MS: Rt = 1.28

20

【0238】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル $\}$ -6- $\{$ [(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルと(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6- $\{$ [(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチル-カルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステルの1:1の混合物 (AK69)

30

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、(rac.)-2-メチルアミノ-1-フェニルエタノール (242mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol)のCH₂Cl₂ (5mL)溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(380mg、54%)。LC-MS: Rt = 1.23。

【0239】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK70)

40

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミン (332mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol)のCH₂Cl₂ (5mL)溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(619mg、83%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0240】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-

50

エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK71)

ビスクロノネンAY4 (596mg、0.80mmol)、シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミン (280mg、1.60mmol)、DIPEA (0.548mL、3.2mmol)、DMAP (25mg、0.21mmol)、HOBt (135mg、1.00mmol) およびEDC·HCl (307mg、1.55mmol) のCH₂Cl₂ (5mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(619mg、83%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0241】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK72)

10

ビスクロノネンAY3 (1.00、1.34mmol)、(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (752mg、4.02mmol)、DIPEA (0.918mL、5.26mmol)、DMAP (41mg、0.34mmol)、HOBt (199mg、1.47mmol) およびEDC·HCl (385mg、2.01mmol) のCH₂Cl₂ (15mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、FCで精製して、中間化合物を得た (845mg、69%)。Rf = 0.45 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 7.85。

次いで、上記中間化合物 (845mg、0.926mmol)、NMO·H₂O (150mg、1.11mmol)、およびOsO₄ (tert-BuOH中2.5%、0.173mL、0.014mmol) のTHF (8mL)、tert-BuOH (4mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物ATの合成と同様に処理し、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9)、2番目の中間化合物を得た (616mg、70%)。Rf = 0.05 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 7.04。

20

次に、2番目の中間化合物 (616mg、0.649mmol) とNaIO₄ (208mg、0.973mmol) のTHF (6mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物AUの合成と同様に処理し、残留物を高真空条件下で乾燥して、3番目の中間化合物を得た (477mg、80%)。この化合物は、さらに精製することなく使用した。LC-MS: Rt = 7.43。

最後に、3番目の中間化合物 (477mg、0.520mmol) とNaBH₄ (22mg、0.57mmol) のMeOH (5mL) 溶液を用いて、化合物AVの合成と同様に処理し、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 2:3 → 3:2 → 4:1)、表題化合物を得た(210mg、78%)。Rf = 0.10 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: Rt = 7.26。

30

【0242】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK73)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミン (200mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC·HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(263mg、39%)。LC-MS: Rt = 1.28。

40

【0243】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK74)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、ベンジルシクロプロピル-アミン (Loeppky, R. N.ら、J. Org. Chem., 2000、65、96、162mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)

50

、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC・HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(263mg、39%)。LC-MS: Rt = 1.26。

【0244】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK75)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、(2-クロロベンジル)-エチルアミン (Ishihara Y. ら, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225; 187mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC・HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(204mg、32%)。LC-MS: Rt = 1.28。

【0245】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK76)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミン (182mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC・HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(233mg、37%)。LC-MS: Rt = 1.27。

【0246】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK77)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミン (Brabander H. J. ら, J. Org.Chem., 1967, 32, 4053、237mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC・HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(276mg、41%)。LC-MS: Rt = 1.27。

【0247】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK78)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミン (178mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC・HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(171mg、27%)。LC-MS: Rt = 1.26。

【0248】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル $\}$ -6- $\{$ シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル $\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK79)

10

20

30

40

50

ル)エステル (AK79)

ビスクロノネンAY5 (534mg、0.7mmol)、シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミン (228mg、1.10mmol)、DIPEA (0.479mL、2.8mmol)、DMAP (21mg、0.18mmol)、HOBt (113mg、0.84mmol) およびEDC·HCl (211mg、1.1mmol) のCH₂Cl₂ (7mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(190mg、29%)。LC-MS: Rt = 1.26。

【0249】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK80)

10

ビスクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミン (565mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(199mg、23%)。LC-MS: Rt = 7.76。

【0250】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK81)

20

ビスクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、[2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミン (538mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(256mg、30%)。LC-MS: Rt = 7.70。

【0251】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK82)

30

ビスクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン (542mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(245mg、28%)。LC-MS: Rt = 7.55。

【0252】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK83)

40

ビスクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン (493mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビスクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物

50

を得た(220mg、26%)。LC-MS: Rt = 7.51。

【0253】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK84)

ビシクロノネンAY5 (700 mg、0.918mmol)、シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミン (482mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(252mg、30%)。LC-MS: Rt = 7.66。

【0254】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK85)

ビシクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、シクロプロピル-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-アミン (570mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(242mg、28%)。LC-MS: Rt = 7.42。

【0255】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK86)

ビシクロノネンAY5 (700mg、0.918mmol)、シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミン (482mg、2.75mmol)、DIPEA (0.628mL、3.67mmol)、DMAP (28mg、0.23mmol)、HOBt (136mg、1.01mmol) およびEDC·HCl (264mg、1.38mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、最後にFCで精製して、表題化合物を得た(246mg、29%)。LC-MS: Rt = 7.66。

【0256】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AK87)

ビシクロノネンAY5 (1.00、1.31mmol)、(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (752mg、4.02mmol)、DIPEA (0.918mL、5.26mmol)、DMAP (41mg、0.34mmol)、HOBt (199mg、1.47mmol) およびEDC·HCl (385mg、2.01mmol) のCH₂Cl₂ (15mL) 溶液を用いて、ビシクロノネンAK2の合成と同様に処理し、FCで精製して、中間化合物を得た(875mg、72%)。Rf = 0.45 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 7.69。

次いで、上記中間化合物 (875mg、0.939mmol)、NMO·H₂O (152mg、1.13mmol)、およびOsO₄ (tert-BuOH中2.5%、0.236mL、0.019mmol) のTHF (8mL)、tert-BuOH (4mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物ATの合成と同様に処理し、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9)、2番目の中間化合物を得た(310mg、34%)。Rf = 0.05 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: Rt = 6.86。

次に、2番目の中間化合物 (310mg、0.321mmol) と NaIO_4 (139mg、0.481mmol) の THF (6mL) および水 (2mL) 溶液を用いて、化合物AUの合成と同様に処理し、残留物を高真空条件下で乾燥して、3番目の中間化合物を得た (239mg、80%)。この化合物は、さらに精製することなく使用した。LC-MS: $R_t = 7.29$ 。

最後に、3番目の中間化合物 (239mg、0.256mmol) と NaBH_4 (11mg、0.28mmol) の MeOH (5mL) 溶液を用いて、化合物AVの合成と同様に処理し、残留物をFCで精製して (EtOAc/ヘプタン1:4 $\rightarrow$ 2:3 $\rightarrow$ 3:2 $\rightarrow$ 4:1) 表題化合物を得た (170mg、71%)。Rf = 0.10 (EtOAc/ヘプタン1:1)。LC-MS: $R_t = 7.13$ 。

【0257】

タイプALの化合物

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL1)

ビシクロノネンAK1 (540mg、0.61mmol) を CH_2Cl_2 (10mL) 中に溶解した溶液を 0°C まで冷却した。HCl/ジオキサン (4M、10mL) を加え、氷浴を除去した。室温で4時間攪拌した後、上記溶剤を減圧条件下で除去し、残留物を高真空条件下で乾燥した。この未精製物をさらに精製することなく使用した。

【0258】

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL2)

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK2 (407mg、0.47mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$; ES+: 796.34。

【0259】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL3)

30

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK3 (570mg、0.65mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.04$; ES+: 766.34。

【0260】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL4)

40

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK4 (約0.55mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.19$; ES+: 786.25。

【0261】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL5)

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK5 (約0.55mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.18$;

50

ES+: 782.28。

【0262】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL6)

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK6 (約0.55mmol) をCH₂Cl₂ (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: Rt = 1.20。

10

【0263】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL7)

化合物AL1の場合と同様にして、ビシクロノネンAK7 (約0.55mmol) をCH₂Cl₂ (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) に溶解したものから表題化合物を得た。LC-MS: Rt = 1.21; ES+: 778.30。

【0264】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(4-メトキシフェノキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル・塩酸塩 (AL8)

20

化合物AL1の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5mL) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) 中のビシクロノネンAK8 (約0.55mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: Rt = 1.21。

【0265】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル・塩酸塩 (AL9)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中の ビシクロノネン AK9 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.18。

【0266】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル・塩酸塩 (AL10)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中の ビシクロノネン AK10 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.24。

40

【0267】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル・塩酸塩 (AL11)

化合物 AL1の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK11 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.28。

【0268】

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL12)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK12 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.18; ES+: 778.30.

【0269】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL13)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK13 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.21.

【0270】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AL14)

20

化合物 AL1の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK14 (約 0.55 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.21.

【0271】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL15)

化合物 AL1の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK15 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.18; ES+: 796.28.

30

【0272】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL16)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK16 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.21; ES+: 794.30.

【0273】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL17)

40

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK17 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.16.

【0274】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL18)

50

化合物 AL1の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK18 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.22$; ES+: 792.30.

【0275】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL19)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK19 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.01$.

【0276】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL20)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK20 (約 0.55 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.26$; ES+: 806.26.

20

【0277】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL21)

化合物 AL1の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK21 (519 mg, 0.54 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$.

【0278】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL22)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK22 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.30$; ES+: 828.33.

【0279】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL23)

40

化合物 AL1の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中に溶解したビスクロノネン AK23 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。

【0280】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL24)

化合物 AL1の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中の

50

ビスクロノネン AK24 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.33$; ES+: 820.40.

【0281】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL25)

化合物 AL1の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK25 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$.

【0282】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL26)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK26 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.08$; ES+: 866.40.

【0283】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL27)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK27 (約 0.8 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.07$.

【0284】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL28)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK28 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.08$.

【0285】

(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL29)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK29 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.25$; ES+: 820.38.

【0286】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL30)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビスクロノネン AK30 (約 0.8 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.35$; ES+: 854.30.

【0287】

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL31)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK31 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.40; ES+: 856.38.

【0288】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL32)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK32 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.28; ES+: 838.40.

【0289】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL33)

20

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK33 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.36; ES+: 834.42.

【0290】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩および (rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチル-カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩の 1 : 1 の混合物 (AL34)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK34 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 0.99.

【0291】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL35)

40

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK35 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.23; ES+: 866.40.

【0292】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL36)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中

50

のビスクロノネン AK36 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.59$; ES+: 834.42.

【0293】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL37)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK37 (約 0.8 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.01$.

10

【0294】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL38)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK38 (312 mg, 0.35 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.08$; ES+: 774.33.

【0295】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL39)

20

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK39 (340 mg, 0.40 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.05$; ES+: 740.42.

【0296】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL40)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK40 (374 mg, 0.43 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.07$; ES+: 762.34.

【0297】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL41)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK41 (350 mg, 0.41 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$; ES+: 758.38.

40

【0298】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-{4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL42)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK42 (294 mg, 0.32 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.08$.

【0299】

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL43)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK43 (322 mg, 0.38 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.08; ES+: 752.39.

【0300】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL44)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK44 (159 mg, 0.18 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.07.

【0301】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AL45)

20

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK45 (237 mg, 0.26 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.00.

【0302】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL46)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK46 (185 mg, 0.21 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.09; ES+: 784.40.

30

【0303】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL47)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK47 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.09; ES+: 754.44.

40

【0304】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL48)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK48 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.10; ES+: 788.41.

【0305】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイ

50

ル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL49)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK49 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.09; ES+: 788.41.

【0306】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL50)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK50 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.09; ES+: 772.41.

【0307】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL51)

20

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK51 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.10; ES+: 768.44.

【0308】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]メチル-カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩および (rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-メチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩の1:1の混合物 (AL52)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK52 (約 0.3 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.02; ES+: 744.44.

【0309】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL53)

40

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK53 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.07.

【0310】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL54)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK54 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.10; ES+: 768.44.

50

【0311】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,6-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL55)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK55 (約 0.3 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.03; ES+: 784.44.

【0312】

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL56)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK56 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.08; ES+: 785.26.

【0313】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL57)

20

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK57 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.06.

【0314】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL58)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK58 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.06.

30

【0315】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL59)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK59 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.08.

【0316】

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL60)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK60 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.07; ES+: 788.40.

【0317】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ

50

-[3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL61)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK61 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.06.

【0318】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL62)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK62 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.07.

【0319】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL63)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK63 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.08.

20

【0320】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL64)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK64 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.07; ES+: 788.39.

【0321】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル}シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL65)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK65 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.08.

【0322】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL66)

40

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK66 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 1.06.

【0323】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ [3.3.1] ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL67)

50

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK67 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$.

【0324】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AL68)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK68 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.08$.

【0325】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{-エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6- $\{[(2R^*)2\text{-ヒドロキシ-2-フェニルエチル})\text{メチルカルバモイル}]\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6- $\{[(2S^*)2\text{-ヒドロキシ-2-フェニルエチル})\text{メチル-カルバモイル}]\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩の1:1-混合物 (AL69)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK69 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 0.99$; ES+: 780.37.

【0326】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL70)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK70 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.06$.

【0327】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL71)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK71 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.08$.

【0328】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6- $\{2\text{-シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル・塩酸塩 (AL72)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK72 (約 0.5 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.01$.

【0329】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{4-[2-(4\text{-ブromoフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -6- $\{2\text{-シクロプロピルカルバモイル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL73)

10

20

30

40

50

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK73 (0.28 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.98$; ES+: 824.32.

【0330】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL74)

化合物AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK74 (0.27 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 1.03$; ES+: 792.36.

10

【0331】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL75)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK75 (0.22 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.92$; ES+: 812.35.

【0332】

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL76)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK76 (0.26 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.78$; ES+: 808.40.

【0333】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL77)

30

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK77 (0.29 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.97$; ES+: 858.42.

【0334】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL78)

40

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK78 (0.28 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.01$; ES+: 804.42.

【0335】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL79)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl /ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビスクロノネン AK79 (0.2 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 5.03$; ES+: 8

50

50.44.

【0336】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL80)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK80 (0.21 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.11; ES+: 848.43.

【0337】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL81)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK81 (0.27 mmol)から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 5.09; ES+: 838.36.

【0338】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL82)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK82 (0.26 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 4.44; ES+: 840.42.

【0339】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-{シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL83)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK83 (0.24 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 4.89; ES+: 822.39.

【0340】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-*o*-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL84)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK84 (0.27 mmol)から表題化合物を得た。

【0341】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL85)

化合物 AL1 の場合と同様にして、CH₂Cl₂ (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL)中のビシクロノネン AK85 (0.25 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: R_t = 4.76; ES+: 850.40.

【0342】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル

10

20

30

40

50

ル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL86)

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK86 (0.27 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.99$; ES+: 820.78.

【0343】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩 (AL87)

10

化合物 AL1 の場合と同様にして、 CH_2Cl_2 (5 mL) および HCl/ジオキサン (4M, 5 mL) 中のビシクロノネン AK87 (0.18 mmol) から表題化合物を得た。LC-MS: $R_t = 4.58$; ES+: 834.43.

【0344】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-ヒドロキシ-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジル エステル3-tert-ブチルエステル (AM)

$\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.92 mL, 13.9 mmol) を、ベンジルアルコール (90 mL) にビシクロノネン A (13.0 g, 39.8 mmol) を含む溶液に添加した。混合液を 125 °C に加熱し、この温度で 28 時間撹拌した。混合液を室温に冷却し、HCl の 10% 水溶液 (180 mL) を添加した。この混合液を Et_2O (3x) で抽出した。一緒にした有機抽出物を NaHCO_3 水溶液で 2 回、さらに塩水で 1 回洗浄した。有機抽出物をついで MgSO_4 で乾燥、濾過し、溶剤を最初に減圧条件下で、ついで高真空条件下で除いた。FC (EtOAc /ヘプタン 1:1→3:1→ EtOAc) で残留物を精製し、表題化合物 (9.90 g, 64%) を得た。LC-MS: $R_t = 1.39$; ES+: 389.25.

20

【0345】

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル (AN)

30

NaH (油中に 55%, 2.20 g, 50.5 mmol) を THF (290 mL) 中にビシクロノネン AM (15.69 g, 40.4 mmol) を含む溶液に 0 °C で添加した。15 分後に、 Tf_2NPh (19.2 g, 53.7 mmol) を添加し、混合液を室温まで加温している間一夜撹拌した。氷を加え、混合液を EtOAc で希釈し、 Na_2CO_3 の 10% 水溶液で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC (EtOAc /ヘプタン 1:1→3:1) で精製し、標記化合物 (17.1 g, 81%) を得た。 $R_f = 0.15$ (EtOAc /ヘプタン 1:1). LC-MS: $R_t = 5.62$; ES+: 521.37.

【0346】

A0 タイプの化合物

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチル エステル (A01)

BuLi (ヘキサン中に 1.5M, 3.81 mL, 5.71 mmol) を、THF (33 mL) 中に [3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183, 1.88 g, 5.71 mmol) を含む溶液に -78 °C で添加した。30 分後に、 ZnCl_2 (THF 中に 1M, 6.97 mL, 6.97 mmol, 化合物 G1 について記載したと同じに製造した。)を加え、さらにこの混合物を室温にまで加温した。ビシクロノネン AN (1.65 g, 3.17 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (92 mg, 0.080 mmol) を添加した。この混合物を、40 °C に

50

加熱し、この温度で30分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、1MのHCl(1 mL) 水溶液を添加した。この混合物をEtOAcで希釈し、さらに、1MのNaOH(1x)水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。FC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 3:97 → 2:48 → 5:95)で残留物を精製し、表題化合物(1.78 g, 90%)を得た。LC-MS: R_t = 5.55; ES+: 681.30.

【0347】

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル (A02)

10

BuLi (ヘキサン中に1.6M, 19.40 mL, 31.0 mmol) を化合物 C2 (9.90 g, 31.0 mmol) を含む THF (100 mL) 溶液に -78°Cで添加した。30分後に ZnCl₂ (THF 中に0.83M, 43.8 mL, 37.2 mmol, 化合物 G1について記載したと同じに製造) を添加し、この混合物を室温に加熱した。ビシクロノネン AN (9.90 g, 19.0 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (550 mg, 0.475 mmol)を添加した。この混合物を還流温度で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、1MのHCl(1 mL) 水溶液を添加した。混合物をEtOAc で希釈し、1MのNaOH(1x)水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させてから濾過し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物をFC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 3:97 → 2:48 → 5:95) で精製して、表題化合物(6.20 g, 54%)を得た。LC-MS: R_t = 5.10; ES+: 611.59.

【0348】

20

APタイプの化合物

【0349】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AP1)

ビシクロノネン A01 (1.78 g, 2.87 mmol)およびクロロギ酸2,2,2-トリクロロ-tert-ブチル(3.44 g, 14.4 mmol)を含む CH₂ClCH₂Cl(35 mL)溶液を2時間加熱・還流した。混合物を室温に冷却し、減圧下に溶剤を除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン1:8 → 1:1) で精製し、表題化合物(1.88 g, 81%)を得た。LC-MS: R_t = 8.34.

30

【0350】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AP2)

ビシクロノネン A02 (22.4 g, 36.7 mmol) および クロロギ酸2,2,2-トリクロロ-tert-ブチル(44 g, 184 mmol) を含む CH₂ClCH₂Cl (400 mL)から、化合物AP1の合成と同様に処理し、最後に残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:8 → 1:1) により精製して、表題化合物(19.2 g, 65%)を得た。LC-MS: R_t = 7.95.

【0351】

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AQ)

HCl/ジオキサン (4M, 20 mL) をビシクロノネン AP1 (1.88 g, 2.32 mmol) を含むCH₂Cl₂ (20 mL)溶液に添加し、0 °Cに冷却した。氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間攪拌した。減圧条件下で溶剤を除去し、残留物を高真空条件下で乾燥させた。それから残留物をTHF (30 mL) に溶かし、溶液を -78°Cに冷却させた。DMAP (触媒量), DIPEA (1.60mL, 9.28 mmol) および AcCl (0.165 mL, 2.32 mmol) を添加した。混合物を、-78°Cで15分間攪拌させ、MeOH(10 mL) を添加した。混合物を室温に加熱し、EtOAc に溶解させ、1

50

MのHCl(1x)水溶液とNaHCO₃ (1x)飽和水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1...4 →1:1 →EtOAc →MeOH/EtOAc 1:9) で精製して、表題化合物(936 mg, 63%)を得た。LC-MS: R_t = 5.47; ES+: 637.06.

【0352】

ARタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AR1)

10

ビシクロノネン AQ (468 mg, 0.73 mmol)、2,3,6-トリフルオロフェノール (216 mg, 1.46 mmol)、アゾジカルボン酸 ジピペリジド (277 mg, 1.10 mmol) および トリブチルホスフィン (0.541 mL, 2.19 mmol)を含むトルエン (15 mL) 混合液を還流温度に20時間加熱した。この混合液を室温に冷却し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:49 →1:19 →1:9) で精製し、表題化合物 (297 mg, 53%)を得た。LC-MS: R_t = 6.87; ES+: 767.04.

【0353】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AR2)

20

ビシクロノネンAQ (468 mg, 0.73 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロフェノール (0.163 mL, 1.46 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (277 mg, 1.10 mmol) および トリブチルホスフィン (0.541 mL, 2.19 mmol)を含むトルエン (15 mL)から、ビシクロノネンAR1の合成と同様に処理し、最後に残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:49→1:19→1:9)で精製し、表題化合物(205 mg, 35%)を得た。LC-MS: R_t = 7.06.

【0354】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-6-[(2-アリルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AS)

30

ビシクロノネン AJ4 (225 mg, 0.300 mmol), (2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン (168 mg, 0.900 mmol), DIPEA (0.300 mL, 1.80 mmol), DMAP (10 mg, 0.082 mmol), HOBt (41 mg, 0.300 mmol) および EDC.HCl (86 mg, 0.450 mmol) を含むCH₂Cl₂ (3 mL)の混合液を2日間攪拌した。EDC.HCl (29 mg, 0.150 mmol)を再び24時間後および30時間後に加えた。この混合液をCH₂Cl₂で希釈し、1MのHCl水溶液で洗浄した(1x)。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶剤を減圧下に除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:4 →3:7 →2:3→1:1→3:2→7:3→4:1) で精製して、表題化合物(185 mg, 67%)を得た。R_f = 0.63 (EtOAc). LC-MS: R_t = 7.40.

40

【0355】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-((2R*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンジル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル および (rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-((2S*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステルの1:1の混合物 (AT)

ビシクロノネン AS (281 mg, 0.316 mmol), NMO·H₂O (44.8 mg, 0.332 mmol), および Os

50

O₄ (tert-BuOH中に2.5%, 0.0396 mL, 0.00316 mmol)を含むTHF (4 mL), tert-BuOH (2 mL) および water (1 mL) の混合液を一晩中撹拌した。NMO・H₂O (10 mg, 0.074 mmol) および OsO₄ (0.010 mL, 0.008 mmol) を再び加え、混合液を再び3時間撹拌した。減圧条件下で溶剤を除去し、残留物を EtOAcで希釈し、1MのHCl(1x)水溶液 および NaHCO₃ (1x) 飽和水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 2:3 → 3:2 → 4:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9)で精製し、表題化合物(207 mg, 71%)を得た。R_f = 0.20 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6.23; ES+: 922.59.

【0356】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-6-[シクロプロピル]-[2-(2-オキソエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AU)

10

ビシクロノネン AT (167 mg, 0.181 mmol) および NaIO₄ (40 mg, 0.187 mmol)を含むTHF (3 mL) および water (1 mL)の混合液を室温で1時間撹拌した。NaIO₄ (20 mg, 0.01 mmol)を再び加え、この混合液を3時間撹拌した。この混合液をEtOAcで希釈し、NaHCO₃ (1x)飽和水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を高真空条件下で乾燥させ、更に精製せずに表題化合物(156 mg, 97%)を用いた。LC-MS: R_t = 6.87; ES+: 891.78.

20

【0357】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-6-[シクロプロピル]-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (AV)

ビシクロノネン AU (44.6 mg, 0.05 mmol) および NaBH₄ (約 2 mg, 約 0.05 mmol) を含むMeOH (1 mL) の混合液を室温で90分撹拌した。混合液をEtOAcで希釈し、1MのHCl(1x)水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を更に精製することなく用いた。

30

【0358】

AWタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AW1)

TBAF (28.8 g, 91.4 mmol)を、ビシクロノネン H3 (45.6 g, 60.9 mmol) を含む THF (900 mL)の溶液に 0℃で添加した。20分後に氷浴を取り除いた。室温で混合液を5時間撹拌後、この混合液をEtOAcで希釈し、および水で2回洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除いた。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 1:1)で精製し、表題化合物(27.6 g, 72%)を得た。R_f = 0.22 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 6.11; ES+: 655.23.

40

【0359】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AW2)

ビシクロノネン H7 (44.4 g, 59.2 mmol)、TBAF (28.0 g, 88.9 mmol) および THF (600 mL)から、化合物AW1の合成と同様に処理し、最後にFC (EtOAc/ヘプタン 1:3 → 1:1 → E

50

tOAc) で精製し、表題化合物(23.67 g, 63%)を得た。R_f = 0.20 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 6.02; ES+: 635.36.

【0360】

AXタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AX1)

ビシクロノネン AW1 (20.22 g, 32.0 mmol), 2,3,6-トリフルオロフェノール (9.50 g, 64.0 mmol), アゾジカルボン酸 ジピペリジド (16.15 g, 64.0 mmol) および トリブチルホスフィン (85%, 27.9 mL, 96.0 mmol) を含むトルエン (800 ml) 溶液を還流温度に2時間加熱した。混合液を室温に冷却し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:19 → 1:9 → 1:4)で精製し、表題化合物(21.7 g, 89%)を得た。R_f = 0.60 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 1.25; ES+: 765.22.

【0361】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AX2)

ビシクロノネン AW1 (27.63 g, 43.6 mmol), 2-ブロモ-5-フルオロフェノール (9.70 mL, 87.2 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (22.0 g, 87.2 mmol)、トリブチルホスフィン (32.2 mL, 131 mmol) および トルエン (550 ml)から、化合物AX1の合成と同様に処理し、最後に残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:19 → 1:9 → 1:4) で精製し、表題化合物(31.67 g, 90%)を得た。R_f = 0.60 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 7.63.

【0362】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AX3)

ビシクロノネン AW2 (11.83 g, 18.6 mmol)、2-クロロ-4,5-ジメチルフェノール (5.83 mL, 37.2 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (9.39 g, 37.2 mmol)、トリブチルホスフィン (85%, 16.2 mL, 55.8 mmol) および トルエン (300 ml)から、化合物AX1の合成と同様に処理し、最後に残留物をFC (EtOAc/ヘプタン 1:19 → 1:9 → 1:3 → 1:1) で精製し、表題化合物(13.35 g, 93%)を得た。R_f = 0.50 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 7.60.

【0363】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AX4)

ビシクロノネン AW2 (11.83 g, 18.6 mmol)、4-ブロモフェノール(6.43 mL, 37.2 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (9.39 g, 37.2 mmol)、トリブチルホスフィン (85%, 16.2 mL, 55.8 mmol) および トルエン (300 ml)から、化合物AX1の合成と同様に処理し、最後に残留物をFC(EtOAc/ヘプタン 1:19 → 1:9 → 1:3 → 1:1) で精製し、表題化合物(13.6 g, 92%)を得た。R_f = 0.50 (EtOAc/ヘプタン 1:1). LC-MS: R_t = 7.49.

【0364】

AYタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-

ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AY1)

ビシクロノネン AX1 (15.76 g, 20.7 mmol) を含む EtOH (600 mL) および 1M の NaOH 水溶液 (600 mL) を 80 °C で 7 時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、減圧条件下で溶剤を一部除去した。残留物を EtOAc で希釈し、1M の HCl 水溶液を加えて、pH 1 - 2 にした。相を振って分離させ、水性相を EtOAc (2x) で抽出した。一緒にした有機抽出物を MgSO₄ で乾燥、濾過し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物を FC (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 1:2 → 1:1) で精製して、表題化合物 (12.15 g, 80%) を得た。LC-MS: R_t = 1.16; ES⁺: 737.21.

【0365】

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AY2)

ビシクロノネン AX2 (29.67 g, 36.8 mmol)、EtOH (700 mL) および NaOH (700 mL) の 1M 水溶液から、化合物AY1の合成と同様に処理し、最後にFC (EtOAc/ヘプタン 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) で精製し、表題化合物26.67 g (94%)を得た。LC-MS: R_t = 6.89; ES⁺: 749.92.

【0366】

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AY3)

窒素下、Pd/C (10%, 1.92 g) をビシクロノネン AP2 (19.2 g, 24.0 mmol) を含む MeOH (390 mL) 溶液に添加し、0 °C に冷却した。混合液を H₂ (4x) でパージし、水素下、0 °C で 7 時間攪拌した。混合液をセライトに通過させて濾過し、EtOAc で希釈し、1M HCl 水溶液 (1x) で洗浄した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥、濾過し、溶剤を減圧条件下で除いた。FC (EtOAc/ヘプタン 1:3 → 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) で精製し、表題化合物 (4.26 g, 25%) を得た。LC-MS: R_t = 7.10.

【0367】

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AY4)

ビシクロノネン AX3 (13.35 g, 17.2 mmol)、EtOH (670 mL) および 1M の NaOH (670 mL) 水溶液から、化合物AY1の合成と同様に処理し、最後にFC (EtOAc/ヘプタン 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) で精製し、表題化合物12.3 g (96%)を得た。R_f = 0.75 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6.94.

【0368】

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AY5)

ビシクロノネン AX4 (13.6 g, 17.2 mmol)、EtOH (680 mL) および 1M の NaOH (680 mL) 水溶液から、化合物AY1の合成と同様に処理し、最後にFC (EtOAc/ヘプタン 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) で精製して、表題化合物12.2 g (93%)を得た。R_f = 0.75 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6.75.

【0369】

50

AZタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AZ1)

ビシクロノネン S5 (3.23 g, 5.60 mmol) を含む EtOH (50 mL) および 1M の NaOH (50 mL) 水溶液の混合液を 80 °C で 5 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈した。混合液を 1M HCl 水溶液で pH2 に調整し、EtOAc で抽出した (3x)。有機抽出物を合わせて、MgSO₄ で乾燥、濾過し、減圧下に溶剤を除去した。FC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19 → 1:9 → 1:4) で精製して表題化合物 (1.40 g, 46%) を得た。LC-MS: R_t = 0.89; ES+: 547.28.

【0370】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (AZ2)

ビシクロノネン H8 (4.96 g), EtOH (150 mL) および NaOH (150 mL) の 1M 水溶液から、化合物 AZ1 の合成と同様に処理して、表題化合物を得た。 未精製物質を用いた。

【0371】

BAタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (BA1)

ビシクロノネン T4 (1.85 g, 2.79 mmol)、(2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミン (1.52 g, 8.37 mmol)、DMAP (85 mg, 0.70 mmol)、DIPEA (1.91 mL, 11.2 mmol)、HOBt (377 mg, 2.79 mmol) および EDC·HCl (803 mg, 4.19 mmol) を含む CH₂Cl₂ (50 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を CH₂Cl₂ で更に希釈し、1M の HCl 水溶液 (1x) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (1x) で洗浄した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥、濾過し、さらに、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 1:3 → 1:2 → 1:1) で精製して表題化合物 (1.16 g, 50%) を得た。LC-MS: R_t = 1.37.

【0372】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)エチル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BA2)

ビシクロノネン T5 (未精製, 約 5.79 mmol)、(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミン (3.10 g, 17.1 mmol)、DIPEA (3.9 mL, 22.8 mmol)、DMAP (140 mg, 1.14 mmol)、HOBt (770 mg, 5.70 mmol) および EDC·HCl (1.64 g, 8.55 mmol) を含む CH₂Cl₂ (50 mL) から、化合物 BA1 の合成と同様に処理し、最後に残留物を FC (EtOAc/ヘプタン 1:8 → 1:4) で精製して、表題化合物 3.35 g (58%) を得た。 R_f = 0.55 (EtOAc/ヘプタン 2:3). LC-MS: R_t = 1.40.

【0373】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)エチル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (BA3)

BA2 (1.45 g, 1.45 mmol)、CH₂Cl₂ (10 mL)、4M HCl/ジオキサン (10 mL)、THF (20 mL)

、DIPEA (4.62 mL, 27.0 mmol)、塩化アセチル (0.903 mL, 9.55 mmol) および MeOH (5 mL) から、化合物S1の合成と同様に処理し、最後に残留物を FC (EtOAc/ヘプタン 1:1 → EtOAc→MeOH/EtOAc 1:9) で精製して 表題化合物(1.34 g, 75%)を得る。R_f = 0.30 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: R_t = 1.39.

【0374】

BBタイプの化合物

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (BB1)

10

ビシクロノネン BA1 (1.16 g, 1.40 mmol) および TBAF (884 mg, 2.80 mmol) を含む THF (10 mL) の混合物を室温で90分間攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、水(2x) および 塩水(1x)で洗浄した。有機抽出物を MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶剤を減圧条件下で除いた。FC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49→1:9) で精製し、表題化合物(990 mg, 98%)を得た。R_f = 0.47 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9)。LC-MS: R_t = 1.11.

【0375】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルエステル (BB2)

20

BA3 (1.99 g, 2.21 mmol) および TBAF (THF中に1M, 4.5 mL, 4.5 mmol) を含むTHF (15 mL) から、化合物BB1の合成と同様に処理し、最後にFC (EtOAc/ヘプタン 1:5 → 1:1 → EtOAc) で精製して、表題化合物(1.00 g, 68%)を得た。R_f = 0.38 (EtOAc/ヘプタン 1:1)。LC-MS: R_t = 1.09; ES+: 698.02.

【0376】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (BC)

30

Zn (1.63 g, 24.9 mmol) を、ビシクロノネン AK2 (2.25 g, 2.50 mmol) を含む THF (30 mL) と AcOH (10 mL) の溶液に、効果的な攪拌下で添加した。この混合物を、2.5時間効果的に攪拌し、濾過し、THFで洗浄した。ろ液を EtOAc で希釈し、1M NaOH水溶液で2回洗浄した。有機抽出物を MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で蒸発させ、表題化合物を得、精製せずに用いた。

【0377】

(1R, 5S)-9-メチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル (BD)

ビシクロノネン AG (1.13 g; 2.91 mmol) を含むTHF (8 mL) の溶液をNaH (ca 60%, 175 mg; 4.36 mmol)を含むTHF (2 mL) の懸濁液に0℃で添加した。30分後に、Tf₂NPh (1.56 g; 4.36 mmol) を添加し、混合液を室温で12時間攪拌した。氷(5 g)を加え、THFを蒸発させた。残留物水溶液を EtOAc で3回抽出した。有機抽出物を一緒にし、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧条件下で溶剤を除いた。残留物をFC (EtOAc/シクロヘキサン 1:1 → EtOAc) で精製し、表題化合物(1.28 g, 84%)を得た。R_f = 0.53 (EtOAc).

【0378】

(1R, 5S)-7-}4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル (BE)

50

BuLi (ヘキサン中に1.6 M, 3.82 mL, 5.98 mmol)を [3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183; 1.97 g; 5.98 mmol) を含む THF (4ml) 溶液に、-78℃で添加した。30分後に、ZnCl₂ (THF中に1M, 7.2 ml; 7.2 mmol) を添加し、混合液を室温に温めた。ビスクロノネン BD (1.24 g; 2.39 mmol)を含むTHF(7 ml)の溶液とPd(PPh₃)₄ (69 mg; 0.060 mmol)を添加後、この混合液を40℃に35分間加熱した。反応混合液を室温に冷却してから、NH₄Cl飽和水溶液を加え、混合液をEtOAc (3x)で抽出した。一緒にした抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除いた。残留物をFC(EtOAc/シクロヘキサン 1:1→EtOAc)で精製し、表題化合物(1.22 g, 82%)を得た。R_f = 0.27 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5.68; ES+ = 621.30.

10

【0379】

(1R, 5S)-7-[4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BF)

ビスクロノネン BE (1.66 g, 2.67 mmol) および クロロ蟻酸β,β,β-トリクロロ-tert-ブチル (13.4 g, 240 mmol) を含む1,2-ジクロロエタン (10 ml) の混合液を還流温度に4時間加熱した。この混合液を室温に冷却し、減圧条件下で溶剤を除去した。残留物をFC EtOAc/シクロヘキサン 1:4) で精製し、表題化合物(1.75 g, 83%)を得た。R_f = 0.43 (EtOAc/シクロヘキサン 1:4). LC-MS: R_t = 8.30.

20

【0380】

(1R, 5S)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 6-ベンジルエステル3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BH)

ビスクロノネン BF (1.59 g, 1.96 mmol)を含むCH₂Cl₂ (3 ml) の溶液を0℃に冷却してから、HCl/ジオキサン (4M, 10 ml) を添加した。混合液を0℃で2時間攪拌し、続いて室温で3時間攪拌した。減圧条件下で溶剤を除去した後、粗生成物を高真空条件下で乾燥させた。残留物をTHF (5 ml)に溶解させた。DMAP (12 mg, 0.098 mmol) および DIPEA (1.34 ml; 7.849 mmol) を加え、混合液を-78℃に冷却した。AcCl (0.153 ml; 2.16mmol) を加え、反応混合液を-78℃で30分間攪拌した。MeOH (1 ml) を添加し室温に予熱後、HCl (1M, 10 ml) 水溶液を添加し、反応混合液をEtOAc で3回抽出した。有機抽出物を合わせ、NaHCO₃ 飽和水溶液で1回洗浄してから有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で蒸発した。残留物をFC EtOAc/シクロヘキサン 1:3 → 1:1) で精製して、表題化合物(280 mg, 22%)を得た。R_f = 0.38 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5.43; ES+ = 637.17.

30

【0381】

(1R, 5S)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6,9-トリカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BI)

40

ビスクロノネン BH (140 mg; 0.219 mmol) および Pd/C (10%, 25 mg)を含むMeOH (4 ml) 混合液を、水素下、室温で2時間攪拌した。この混合液をセライトで濾過し、MeOHで洗浄し、減圧条件下で溶剤を除去した。粗生成物 (110 mg) を精製することなく、次の反応に直接に用いた。R_f = 0.15 (EtOAc). LC-MS: R_t = 4.41; ES- : 545.02.

【0382】

(1R, 5S)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BJ)

50

ビスクロノネン BI (95 mg; 0.17 mmol), フェネチルメチルアミン (0.48 ml; 0.34 mmol); HOBt (6.0 mg, 0.042 mmol), EDC·HCl (49 mg; 0.255 mmol) および DMAP (5.0 mg; 0.042 mmol) を含む CHCl_3 (6 ml) の混合液を室温で 14 時間攪拌した。HCl (1M) 水溶液を加え、この混合液を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機相を NaHCO_3 の飽和水溶液で 1 回洗浄し、一緒にした有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧条件下で溶剤を除いた。残留物を FC (EtOAc/シクロヘキサン 1:1 → EtOAc) で精製し、表題化合物 (64 mg, 44%) を得た。 $R_f = 0.25$ (EtOAc). LC-MS: $R_t = 5.37$; ES+: 664.29.

【0383】

(1R, 5S)-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{プロピル}]\text{フェニル}\}$ -6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,9-ジカルボン酸 3-tert-ブチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BK)

10

ビスクロノネン BJ (60 mg; 0.090 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロフェノール (34 mg, 0.18 mmol)、アゾジカルボン酸 ジピペリジド (34 mg; 0.135 mmol) および トリブチルホスフィン (67 mg; 0.270 mmol) を含むトルエン (2 ml) の混合液を、還流温度に 20 時間加熱した。溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC EtOAc/シクロヘキサン 2:1 → 4:1) から精製して表題化合物 (58 mg, 76%) を得た。 $R_f = 0.60$ (EtOAc). LC-MS: $R_t = 7.01$; ES+ = 836.07.

【0384】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]\text{フェニル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BL)

20

HCl/ジオキサン (4M, 20 mL) を、ビスクロノネン AX2 (2.00 g, 2.47 mmol) を含む CH_2Cl_2 (20 mL) の溶液に加え、0 °C に冷却した。氷浴を取り除き、この混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧条件下で除き、泡状の残留物を高真空条件下で乾燥させた。この残留物、DMAP (15 mg, 0.123 mmol) と DIPEA (1.69 mL, 9.88 mmol) を含む THF (40 mL) の混合液を -78 °C に冷却し、 AcCl (0.186 mL, 2.47 mmol) を添加した。この混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、 MeOH (5 mL) を添加した。この混合液を室温に予熱して、EtOAc で希釈し、1M の HCl 水溶液で 1 回洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物を FC (EtOAc/ヘプタン 1:4 → 1:1 → EtOAc) で精製して、表題化合物 (1.55 g, 83%) を得た。 $R_f = 0.50$ (EtOAc).

30

【0385】

BM タイプの化合物

3-アセチル-7- $\{4-[2-(2\text{-ブロモ-5-フルオロフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM2)

トリブチルホスフィン (3.84 mL, 15.6 mmol) を、ビスクロノネン S4 (3.00 g, 5.19 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロフェノール (1.15 mL, 10.4 mmol) および アゾジカルボン酸 ジピペリジド (1.97 g, 7.79 mmol) を含むトルエン (30 mL) の溶液に添加した。この混合液を還流温度に 2 時間加熱してから、室温に冷却した。溶剤を減圧条件下で除去した。FC (EtOAc/ヘプタン 1:1 → 2:1 → 3:1) で精製して表題化合物 (2.70 g, 69%) を得た。

40

【0386】

3-アセチル-7- $\{4-[2-(2\text{-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ})\text{エトキシ}]\text{フェニル}\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM3)

ビスクロノネン S4 (3.00 g, 5.19 mmol)、2-クロロ-4,5-ジメチルフェノール (1.64 g,

50

10.5 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (1.98 g, 7.86 mmol)、トリブチルホスフィン (3.90 mL, 15.7 mmol) およびトルエン (50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(2.82 g, 75%)を得た。

【0387】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM4)

ビシクロノネン S4 (3.00 g, 5.19 mmol)、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノール (1.84 g, 10.38 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (1.97 g, 7.79 mmol)、トリブチルホスフィン (3.84 mL, 15.6 mmol) および トルエン (50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(2.76 g, 72%)を得た。

10

【0388】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM5)

ビシクロノネン S4 (3.20 g, 5.54 mmol)、2,3-ジクロロフェノール (1.80 g, 11.1 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (2.10 g, 8.31 mmol)、トリブチルホスフィン (4.11 mL, 16.6 mmol) および トルエン (50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(2.22 g, 55%)を得た。

20

【0389】

3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル) エステル (BM7)

ビシクロノネン S4 (3.00g, 5.19 mmol)、4-クロロ-2-メチルフェノール (1.48 g, 10.4 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (1.97 g, 7.79 mmol)、トリブチルホスフィン (3.84 mL, 15.6 mmol) および トルエン(50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(1.36 g, 37%)を得た。

30

【0390】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM9)

ビシクロノネン S4 (3.00 g, 5.19 mmol)、2,4,5-トリクロロフェノール (2.05 g, 10.4 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (1.97 g, 7.79 mmol)、トリブチルホスフィン (3.84 mL, 15.6 mmol) および トルエン(50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(2.76 g, 72%)を得た。

40

【0391】

3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-エチルエステル9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BM10)

ビシクロノネン S4 (3.18 g, 5.50 mmol)、2-クロロ-5-フルオロフェノール (1.61 g, 11.0 mmol)、アゾジカルボン酸ジピペリジド (2.08 g, 8.25 mmol)、トリブチルホスフィン (4.10 mL, 16.6 mmol) および トルエン (50 mL) を用い、化合物BM2の合成と同様に処理し、最後にFC で精製して、表題化合物(2.67 g, 69%)を得た。

【0392】

BNタイプの化合物

50

3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN2)

ビシクロノネン BM2 (2.69, 3.58 mmol) を含む1MのNaOH(30 mL)水溶液 および EtOH (70 mL) を 85 °Cで 1時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、溶剤を減圧条件下で一部除去した。残留物を、1M HCl水溶液で、pH 2 の酸性にし、この混合液をEtOAc で 3回抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除いた。粗表題化合物(2.96 g, 収量)を得、精製せずに更に用いた。

10

【0393】

3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN3)

ビシクロノネン BM3 (2.82 g, 3.94 mmol)、1MのNaOH(30 mL) 水溶液および EtOH (70 mL) から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた粗表題化合物(2.59 g, 96%)を精製せずにさらに用いた。

【0394】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN4)

20

ビシクロノネン BM4 (2.75 g, 3.73 mmol)、1MのNaOH(30 mL) 水溶液および EtOH (70 mL) から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた粗表題化合物(2.63 g, 収量)を精製せずに更に用いた。

【0395】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN5)

30

ビシクロノネン BM5 (2.22 g, 3.07 mmol)、1MのNaOH(30 mL) 水溶液および EtOH (70 mL) から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた粗表題化合物 (1.59 g, 75%) を精製せずに更に用いた。

【0396】

3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN7)

ビシクロノネン BM7 (1.35 g, 1.92 mmol)、1MのNaOH(30 mL)水溶液 および EtOH (70 mL) から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた粗表題化合物 (1.25 g, 97%) を精製せずにさらに用いた。

40

【0397】

3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)エステル (BN9)

ビシクロノネン BM9 (2.31 g, 3.05 mmol)、1MのNaOH(30 mL)水溶液 および EtOH (70 mL) から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた粗表題化合物 (2.19 g, 99%) を精製せずにさらに用いた。

50

【0398】

3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル) エステル (BN10)

ビスクロノネン BM10 (2.82 g, 3.94 mmol)、1MのNaOH(30 mL) 水溶液および EtOH (70 mL)から、化合物BN2の合成と同様に処理し、得られた 粗表題化合物 (1.90 g, 74%) を精製せずに更に用いた。

【0399】

最終化合物の製造

10

アシル化の代表的な方法 (A) :

ビスクロノネンを含む無水EtOAc溶液に、真空で乾燥させたアンバーリスト 21 (1.5 g/ビスクロノネンmmole) またはその他の適当なスカベンジャーを加え、その後適当な酸塩化物(1.5 eq.)を添加した。懸濁液を3時間振盪してから、アリコート水を添加し、さらに1時間振盪した。樹脂を濾過して除き、EtOAcで洗浄し、ろ液を蒸発させて中間体のアミドを得た。

スルホンアミド、カルバメートまたは尿素誘導体の合成は、対応する塩化スルホン、クロロギ酸エステルまたは塩化カルバモイルをそれぞれ用いて、上記の手順に準じて行なわれる。

20

【0400】

酸塩化物からのアミドを形成する代表的な方法 (B) :

酸塩化物 (1 eq.) を含む CH_2Cl_2 (2.5 mL/mmol) の溶液に、0 °Cで アミン (3 eq.)を添加した。混合液を3時間攪拌し、その間室温にゆっくり温めた。もし必要なら、 CH_2Cl_2 をもっと加え、それから、反応混合液を NaHCO_3 飽和水溶液で1回、さらに 1M HCl水溶液で1回洗浄した。抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、減圧条件下で溶剤を除去した。得られた生成物を精製することなく用いた。

30

【0401】

CDIとカップリングするアミドの代表的な方法 (C)

カルボン酸 (1 eq.) を含む CH_2Cl_2 (4 mL/mmol) の溶液に、CDI (1 eq.)を添加した。溶液または懸濁液を室温で2時間攪拌し、それから0 °Cに冷却した。アミン (6 eq.) を加え、溶液または懸濁液を、室温にゆっくり予温する間2時間攪拌した。溶液または懸濁液を 水 で1回洗浄した。有機抽出液を減圧条件下で蒸発させ、得られた残留物をさらに精製することなく用いた。

【0402】

LAH によるアミンへのアミド還元の代表的な方法 (D)

40

THF (3 mL/mmol)に溶かしたアミド (1 eq.) の溶液に、LAH (THF 中に1M, 3 eq.) を注意深く添加した。この混合液を室温で30分間攪拌し、さらに、60 °Cに3時間加熱した後、室温に、それから0 °Cに冷却した。初めに加えたx gの LiAlH_4 に対して、x gの水、ついでx gの15% NaOH水溶液、最後に 3x gの水を再び加えた。得られた混合液を一晩攪拌してから濾過し、沈殿物をEtOAcで洗浄した。ろ液を減圧条件下で蒸発させ、少量のMeOHで希釈した。溶液をSCX シリカゲル(スルホン酸)のパッドに通した。溶出をMeOHで開始し、その後 NH_3 /MeOHで行なった。アミンを第二溶離液で溶出させた。溶剤を減圧条件下で除いた。単離したアミンを、純度に応じて、更に精製せずに、またはHPLCで精製して用いた。

50

【0403】

2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチルカルバメート保護基を開裂するための代表的な方法 (E) :

別の代表的な方法からの粗生成物をTHF/AcOH (1:0.1)に溶かし、垂鉛 (20 eq.)で処理した。懸濁液を5時間攪拌し、セライトで濾過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を減圧条件下で蒸発させ、残留物をHPLCで精製した。

【0404】

アリールエーテルの代表的な生成法 (F) (ミツノブ反応)

10

ビスクロノネン (0.05 mmol) をトルエン (1.00 mL) に溶解または懸濁させた。フェノール誘導体 (0.075 mmol) を含むトルエン (0.50 mL) を添加した。TMAD (0.075 mmol) を含むトルエン (0.50 mL) を添加し、その後、トリブチルホスフィン (0.15 mmol) を添加した。反応混合液を室温で2時間攪拌し、さらに60℃で2時間攪拌した。時々、追加のトリブチルホスフィン を添加し、一晩攪拌する必要であった。時には、反応生成物を溶解させるために、共溶剤としてTHFが必要であった。反応混合液を室温に冷却し、それから水を添加した。混合液をEtOAcで抽出し、有機抽出物を減圧条件下で蒸発させた。

【0405】

アミドカップリングの代表的な方法 (G)

20

ビスクロノネン (0.05 mmol) を含む CHCl_3 (2 mL) の溶液に、所望のカルボン酸 (0.10 mmol) を添加した。DIPEA (0.10 mmol)、DMAP (0.01 mmol)、HOBt (0.01 mmol)、および EDC·HCl (0.05 mmol) を添加し、反応混合液を一晩攪拌した。時には、追加の酸、DMAP、HOBt および EDC·HCl を添加し、24時間攪拌を続ける必要があった。 CH_2Cl_2 を添加した、混合液を水で洗浄した。有機抽出物を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。溶剤を減圧条件下で除いた。

【0406】

アミンカップリングの代表的な方法 (H)

ビスクロノネン (0.05 mmol) の CHCl_3 または CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、所望の アミン (市場から入手可能であり、あるいは既存の標準的な方法によって製造される) (0.10 mmol) を添加した。DIPEA (0.10 mmol)、DMAP (0.01 mmol)、HOBt (0.01 mmol) および EDC·HCl (0.05 mmol) を添加した。反応混合液を一晩攪拌した。時には、追加のアミン、DMAP、HOBt および EDC·HCl を添加し、溶液を24時間攪拌し続ける必要があった。 CH_2Cl_2 を添加し、さらに混合液を水で洗浄した。有機抽出物を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。溶剤を減圧条件下で除去した。

30

【0407】

還元的アミノ化の代表的な方法 (J)

アルデヒド (1 eq.) を含む MeOH (0.5 mL/mmol) の溶液に、アミン (1.2 eq.) を添加した。溶液を2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (1.2 eq.) を0℃で滴下し、それから攪拌を室温で4時間続けた。1NのNaOH溶液を添加し、MeOHを蒸発させた。混合液をEtOAcで2回抽出し、有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。溶剤を減圧条件下で除去した。単離したアミンを更に精製せずに用いるか、または純度によりフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン: 2/8) で精製した。

40

【0408】

酸無水物結合の代表的な方法 (K)

ビスクロノネン (0.05 mmol) を含む CH_2Cl_2 (0.4 mL) の溶液に、DIPEA (0.1 mmol) を、その後、酸無水物 (0.06 mmol) を含む CH_2Cl_2 (0.4 mL) を0℃で加えた。室温で3時間

50

攪拌後、減圧条件下で溶剤を蒸発させた。

【0409】

保護基 (BOC および TBDMS) 開裂の代表的な方法 (L)

ビスクロノネン (0.05 mmol)を含む CH_2Cl_2 (0.5 mL)の溶液を0℃に冷却し、4M HCl/ジオキサン(0.5 mL)を添加した。氷浴を取り除き、溶液を化合物により1時間30分～3時間攪拌した。溶剤を減圧条件下、加熱せずに蒸発させた。

【0410】

エステル類のケン化反応の代表的な方法 (M)

エステル (1 eq.) とLiOH (2 eq.)を含むTHFの混合液を室温で2時間攪拌した。溶剤を減圧条件下で除去し、残留物をアイソルート ソーベント (isolute sorbent) (0.300 mLの1M HCl水溶液で予め洗浄したもの0.25g、2 mLの CH_2Cl_2 で溶出)で抽出した。溶剤を減圧条件下で除去し、さらに精製せずに用いた。

【0411】

アミン類の製造

(2-クロロベンジル)シクロプロピルアミン

塩化2-クロロベンゾイルとシクロプロピルアミンから、代表的な方法BおよびDに従って合成した。

ベンジルシクロプロピルアミン

Loepky, R. N.; et al., J. Org. Chem., 2000, 65, 96 参照。

(2-クロロベンジル)エチルアミン

Ishihara Y et al., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225 参照。

シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミン

Brabander H. J. et al., J. Org. Chem., 1967, 32, 4053 参照。

シクロプロピルフェネチルアミン

Smith P. W. et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 787 参照。

メチル(3-フェノキシプロピル)アミン

3-フェノキシプロピオン酸とメチルアミンから、代表的な方法CおよびDに従って合成した。

(2-p-トリルオキシエチル)メチルアミン

2-p-トリルオキシ酢酸とメチルアミンから、代表的な方法CおよびDに従って合成した。

[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミン

3-クロロフェニル酢酸 とメチルアミンから、代表的な方法CおよびDに従って合成した。

[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン

2-メトキシフェニル酢酸とメチルアミンから、代表的な方法CおよびDに従って合成した。

【0412】

(2-アリルベンジル)シクロプロピルアミン

BuLi (ヘキサン中に1.55 M, 14.7 mL, 22.7 mmol) を、 1-ブロモ-2-(ジメトキシメチル)ベンゼン (5.00 g, 21.6 mmol) を含む Et₂O (50 mL) 溶液に添加した。この混合液を、
 -78℃で30分間攪拌し、MgBr₂·Et₂O (5.87 g, 22.7 mmol) を添加した。この混合液
 を15分以上0℃に温めてから、CuI (420 mg, 2.16 mmol) を添加した。混合液を0℃で
 5分間攪拌し、臭化アリル(1.92 mL, 22.7 mmol) を添加した。混合液を一晩攪拌し、そ
 の間室温に温めた。1MのHCl(1 mL)水溶液を添加し、混合液を Et₂Oで希釈し、1MのHCl水
 溶液で1回洗浄した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除
 去した。残留物をアセトン (20 mL) および 水 (10 mL) に溶かし、TosOH (触媒量) を加
 えた。混合液を室温で5時間攪拌し、溶剤を減圧条件下で一部除去した。残留物をEt₂Oで
 希釈し、1M HClの水溶液で1回、NaHCO₃ 飽和水溶液で1回洗浄した。有機抽出物を Mg
 SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧条件下で除去した。残留物をFC (Et₂O/石油エーテル
 1:49 → 24:1) で精製して、2-アリルベンズアルデヒド (1.06 g, 34%)を得た。この
 化合物をシクロプロピルアミンを用い次の代表的な方法 Jにより表題化合物に変換した。

10

【0413】

シクロプロピル(2-フルオロベンジル)アミン

代表的な方法 Jに従い、2-フルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから
 合成した。

シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミン

代表的な方法 J に従い、2-メチルベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから
 合成した。

20

シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミン

代表的な方法 C および D に従って、(4-メトキシフェノキシ)酢酸およびシクロプロピル
 アミンから合成した。

シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミン

代表的な方法 C および D に従って (3-メトキシフェノキシ)-酢酸およびシクロプロピル
 アミンから合成した。

30

シクロプロピル-(2-o-トリルオキシエチル)アミン

代表的な方法 C および D に従って、o-トリルオキシ酢酸およびシクロプロピルアミン
 から合成した。

シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミン

代表的な方法 C および D に従って、3,4-ジメチルフェノキシ酢酸およびシクロプロピ
 ルアミンから合成した。

[2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミン

代表的な方法 C および D に従って、2-(2-クロロフェニル)-酢酸 および シクロプロピル
 アミンから合成した。

40

シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミン

代表的な方法 C および Dに従って、2,3-ジフルオロフェニル)-酢酸およびシクロプロピ
 ルアミンから合成した。

シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン

代表的な方法 C およびDに従って、4-(4-フルオロフェニル)酢酸およびシクロプロピルア
 ミンから合成した。

50

シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミン

代表的な方法 C および Dに従って、o-トリル酢酸およびシクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミン

代表的な方法 CおよびDに従って、p-トリル酢酸およびシクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3,5-ジメトキシベンズアルデヒドおよびシクロプロピルアミンから合成した。

10

(2-クロロベンジル)メチルアミン

Kihara, M; et al.; Heterocycles, 1989, 29, 957 参照。

(2-クロロベンジル)イソプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2-クロロベンズアルデヒド および イソプロピルアミンから合成した。

20

シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミン

代表的な方法 Jに従って、3-メトキシベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

30

(2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

(6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 Jに従って、6-クロロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルバルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

40

シクロプロピル-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

(2-クロロ-6-フルオロベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

(2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2-ブロモベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンか

50

ら合成した。

シクロプロピル-(2,6-ジフルオロベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、2,3-ジメチルベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

10

シクロプロピル-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3,5-ジフルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2-クロロ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

20

(2,3-ジクロロベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、2,3-ジクロロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

30

シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、3-メチルベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

シクロプロピル-(2,3-ジフルオロベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、2,3-ジフルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

(3-クロロベンジル)シクロプロピルアミン

代表的な方法 J に従って、3-クロロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

40

シクロプロピル-(4-フルオロベンジル)アミン

代表的な方法 J に従って、4-フルオロベンズアルデヒド および シクロプロピルアミンから合成した。

その他の試薬の製造

4-カルバモイル酪酸

Melnyk O. et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 4153 参照。

50

メソ-3,4-ジヒドロキシ無水酒石酸

メソ-3,4-ジヒドロキシ酒石酸 (1.00 g, 6.67 mmol) および トリフルオロ無水酢酸 (5 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶剤を減圧条件下で除去し、残留物をさらに精製せずに粗生成物として用いた。

スクシンアミド酸

Bellier B. et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 3614 参照。

【0414】

実施例 1

10

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

ビシクロノネン N および 4-クロロフェニル塩化アセチルから代表的な方法 A に従い、ついで代表的な方法 E に従って 合成した。LC-MS: $R_t = 4.57$; ES+: 725.35.

【0415】

実施例 2

20

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-(キノキサリン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

ビシクロノネン N および 2-キノキサロイルクロリドから代表的な方法 A に従って、ついで代表的な方法 E に従って合成した。LC-MS: $R_t = 4.55$; ES+: 728.94.

【0416】

実施例 3

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-フェニルメタンスルホニル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

30

ビシクロノネン N および フェニルメタンスルホニルクロリドから代表的な方法 A に従って、ついで 代表的な方法 E に従って合成した。LC-MS: $R_t = 4.75$; ES+: 727.74.

【0417】

実施例 4

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-(2-チオフェン-2-イルアセチル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

40

ビシクロノネン N および チオフェン-2-イルアセチル クロリドから代表的な方法 A に従って、ついで代表的な方法 E に従って合成した。LC-MS: $R_t = 4.52$; ES+: 696.91.

【0418】

実施例 5

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニル)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

50

ビスクロノネン N および ベンゾチオフェン-3-カルボニル クロリドから代表的な方法Aに従って、ついで代表的な方法 Eに従って合成した。LC-MS: $R_t = 4.76$; ES+: 733.80.

【0419】

実施例 6

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-6-[2-(2-メトキシフェニル)アセトキシメチル]-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル トリフルオロ酢酸塩

10

化合物 Nと同様にして製造した。ただし、次いでHPLCで精製した。LC-MS: $R_t = 5.30$; ES+: 774.97.

【0420】

実施例 7

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および Eに従って ビシクロノネン T1 および [2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。(Jaques B., Wallace R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581). LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 632.40.

20

【0421】

実施例 8

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 A および E に従って、ビスクロノネン N および アセチル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 615.29.

30

【0422】

実施例 9

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-メトキシフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および Eに従って、ビスクロノネン T1 および [2-(4-メトキシフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。(Ho C. Y., Kukla M. J., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2799). LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 628.44.

40

【0423】

実施例 10

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-7-}6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 A および E に従い、ビスクロノネン P および 4-クロロフェニルアセチル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 1.03$; ES+: 726.44.

50

【0424】

実施例 11

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従って、ビシクロノネン T1 および [2-(4-クロロフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。(You Q., et al., Chem. Res. Chin. Univ., 1992, 8, 468). LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 632.40.

10

【0425】

実施例 12

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従って、ビシクロノネン T1 および [2-(3-クロロフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 632.37.

20

【0426】

実施例 13

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 エチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従って、ビシクロノネン T1 および エチルフェネチルアミンから合成した (Cossy J., Rakotoarisoa H., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2097). LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 612.46.

30

【0427】

実施例 14

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(3-メトキシフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従って、ビシクロノネン T1 および [2-(3-メトキシフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 628.41.

【0428】

実施例 15

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

40

ビシクロノネン N (0.05 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶解させた溶液を 0 °C に冷却した。DIPEA (0.10 mmol) および 臭化メチル (0.10 mmol) を添加した。混合液を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。臭化メチル (0.50 mmol) および DIPEA (0.15 mmol) を再び添加し、室温で 4 時間攪拌を続けた。EtOAc を添加し、混合液を、水で洗浄した。有機抽出物を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。溶剤を減圧条件下で除去し、

50

残留物を一般法 E に従ってさらに処理した。LC-MS: $R_t = 4.04$; ES+: 587.38.

【0429】

実施例 16

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル]メチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従って、ビシクロノネン T1 および [2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 644.48.

10

【0430】

実施例 17

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 E に従って、ビシクロノネン N から合成した。LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 573.29.

【0431】

実施例 18

20

(rac.)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル)-2-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン Z および (2-メトキシフェニル)酢酸から合成した。LC-MS: $R_t = 3.98$; ES+: 628.63.

【0432】

実施例 19

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル(3-フェニルプロピル)アミド・トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T1 および N-メチル(3-フェニルプロピル)アミンから合成した (Lavastre I. et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1995, 132, 188)。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 612.45.

【0433】

実施例 20

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]-メチルアミド トリフルオロ酢酸

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T1 および [2-(2-メトキシフェニル)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 628.45.

【0434】

実施例 21

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルメチルアミド トリフルオロ-酢酸

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T1 および N-メチルベンジルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 684.41.

【0435】

実施例 22

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R2 および 2-クロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 589.34.

【0436】

実施例 23

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}6-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]ピリジン-3-イル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン P および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 616.44.

【0437】

実施例 24

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

30

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R2 および 2-ブロモフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 633.26.

【0438】

実施例 25

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

40

ビシクロノネン N (0.05 mmol)を含む CH_2Cl_2 (2 mL)の溶液に NaBH_3OAc (0.065 mmol) および (4-クロロフェニル)アセトアルデヒド (Zhuangyu Z. et al., Synthesis, 1991, 539; 0.065 mmol) を添加した。この混合液を一夜攪拌した。溶剤を減圧条件下で除去し、残留物を代表的な方法 Eに従って処理した。LC-MS: $R_t = 4.88$; ES+: 711.47.

【0439】

実施例 26

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフルオロ酢酸塩

50

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R1 および 3-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 4.17$; ES+: 575.62.

【0440】

実施例 27

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル
トリフルオロ酢酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R2 および 3-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 589.33.

【0441】

実施例 28

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[2-(2-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル
トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R1 および 2-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 575.34.

【0442】

実施例 29

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 フェネチルアミド トリフル
オロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T1 および フェネチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 584.44.

【0443】

実施例 30

(rac.)-(2-メトキシフェニル)酢酸 (1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-(3-フェノキシ-プロピル)フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル エステル トリフル
オロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン R2 および フェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 555.31.

【0444】

実施例 31

(2R)- および (2S)-N-((1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-イルメチル)-N-メチル-2-
フェニルプロピオンアミドトリフルオロ酢酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン Z および (rac.)-2-フェニルプロピオン酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 612.42.

【0445】

実施例 32

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T1 および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 4.06$; ES+: 614.35.

【0446】

実施例 33

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 558.24.

【0447】

実施例 34

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-エトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 568.30.

【0448】

実施例 35

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-アセチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-アセチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.13$; ES+: 566.29.

30

【0449】

実施例 36

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-o-トリルオキシエチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]-ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.18$; ES+: 538.27.

【0450】

実施例 37

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3-メトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.15$; ES+: 554.28.

【0451】

実施例 38

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3-トリフルオロメトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.19$; ES+: 608.28.

【0452】

実施例 39

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-m-トルオキシエチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]-ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.17$; ES+: 538.26.

【0453】

実施例 40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-イソプロピルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3-イソプロピルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.19$; ES+: 608.28.

【0454】

実施例 41

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 572.13.

30

【0455】

実施例 42

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-ブロモフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 616.11.

40

【0456】

実施例 43

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.75$; ES+: 556.20.

【0457】

実施例 44

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-アセチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-アセチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.71$; ES+: 580.20.

【0458】

実施例 45

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-o-トルオキシプロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-メチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 552.20.

【0459】

実施例 46

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3-メトキシフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 568.21.

【0460】

実施例 47

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-m-トルオキシプロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3-メチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 552.21.

30

【0461】

実施例 48

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3-クロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 4.44$; ES+: 572.32.

【0462】

実施例 49

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-ブロモフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3-ブロモフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 602.10.

【0463】

実施例 50

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 592.10.

【0464】

実施例 51

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 626.11.

【0465】

実施例 52

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.74$; ES+: 560.13.

【0466】

実施例 53

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 559.19.

30

【0467】

実施例 54

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-エチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-エチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 552.19.

【0468】

実施例 55

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3-ブロモフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3-ブロモフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 616.05.

【0469】

実施例 56

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,3-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 606.12.

【0470】

実施例 57

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 640.10.

【0471】

実施例 58

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,3-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 574.17.

【0472】

実施例 59

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

30

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,3-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 566.22.

【0473】

実施例 60

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-エチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

40

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-エチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 566.22.

実施例 61

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-イソプロピルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-イソプロピルフェノール

50

ルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 580.22.

【0474】

実施例 62

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-tert-ブチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U3 および 2-tert-ブチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 594.24.

【0475】

実施例 63

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U3 および 4-クロロ-2-メトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.77$; ES+: 602.14.

【0476】

実施例 64

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U3 および 2,4-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 606.08.

【0477】

実施例 65

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U3 および 4-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.76$; ES+: 556.19.

【0478】

実施例 66

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U3 および 2-tert-ブチル-4-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 608.25.

【0479】

実施例 67

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

20

30

40

50

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-ブロモ-5-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 634.05.

【0480】

実施例 68

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,5-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.76$; ES+: 574.14.

【0481】

実施例 69

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-クロロ-5-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 586.16.

【0482】

実施例 70

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 566.20.

【0483】

実施例 71

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-イソプロピルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-イソプロピルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 566.22.

【0484】

実施例 72

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-tert-ブチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 580.26.

【0485】

実施例 73

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-プロピオニルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

20

30

40

50

代表的な方法 F および E に従って、ビスクロノネン U2 および 2-プロピオニルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.72$; ES+: 580.21.

【0486】

実施例 74

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 2,4-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 592.09.

【0487】

実施例 75

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 2-tert-ブチル-4-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 594.27.

【0488】

実施例 76

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 4-メトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.71$; ES+: 554.18.

実施例 77

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 2-ブromo-5-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.76$; ES+: 620.09.

【0489】

実施例 78

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 2,5-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.73$; ES+: 560.17.

【0490】

実施例 79

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ

10

20

30

40

50

酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-クロロ-5-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 572.13.

【0491】

実施例 80

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-メトキシ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-メトキシ-5-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.72$; ES+: 568.19.

【0492】

実施例 81

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 552.24.

20

【0493】

実施例 82

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U1 および 2-(2-クロロフェノキシ)エタノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.75$; ES+: 574.15.

【0494】

実施例 83

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従って、ビシクロノネン U1 および 2-(3-メチルフェノキシ)エタノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.76$; ES+: 554.18.

【0495】

実施例 84

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U1 および 2-(クロロフェニル)エタノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.77$; ES+: 558.13.

【0496】

実施例 85

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

50

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U1 および 2-(3-クロロフェニル)エタノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.77$; ES+: 558.14.

【0497】

実施例 86

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド トリフルオロ酢酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U1 および 2-(2-メトキシフェニル)エタノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 554.21.

【0498】

実施例 87

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,5-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 592.07.

20

【0499】

実施例 88

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3,6-トリフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.74$; ES+: 578.14.

【0500】

実施例 89

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルフェネチルアミドギ酸塩

代表的な方法FおよびEに従ってビシクロノネンU2および3,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 552.20.

【0501】

実施例 90

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-クロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法FおよびEに従ってビシクロノネンU2および3-クロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.77$; ES+: 558.15.

【0502】

実施例 91

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド

50

ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 3-トリフルオロメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 592.17.

【0503】

実施例 92

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 4-tert-ブチル-2-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 594.22.

【0504】

実施例 93

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 3,4-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 592.12.

20

【0505】

実施例 94

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(4-ブromo-3-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 4-ブromo-3-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 616.12.

30

【0506】

実施例 95

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 3,4-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 552.18.

【0507】

実施例 96

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(3,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン U2 および 3,5-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 592.10.

【0508】

実施例 97

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(3,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,

50

9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 552.20.

【0509】

実施例 98

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジメトキシフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 3,5-ジメトキシフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.72$; ES+: 584.19.

【0510】

実施例 99

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2-クロロ-4,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 586.17.

20

【0511】

実施例 100

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3,5-トリメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 566.21.

30

【0512】

実施例 101

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,5-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 606.12.

【0513】

実施例 102

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-アセチル-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-アセチル-5-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.73$; ES+: 598.18.

【0514】

実施例 103

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド
トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,3,6-トリフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 592.19.

【0515】

実施例 104

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,4-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,4-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 566.22.

【0516】

実施例 105

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-tert-ブチル-6-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-tert-ブチル-6-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 608.27.

【0517】

実施例 106

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-tert-ブチル-2-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 4-tert-ブチル-2-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 608.25.

【0518】

実施例 107

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3,4-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 606.12.

40

【0519】

実施例 108

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(4-ブromo-3-メチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 4-ブromo-3-メチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 630.11.

【0520】

50

実施例 109

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,4-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3,4-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 566.20.

【0521】

実施例 110

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,5-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3,5-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 606.13.

【0522】

実施例 111

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(3,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 3,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 566.21.

【0523】

実施例 112

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2-クロロ-4,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 600.18.

【0524】

実施例 113

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U3 および 2,3,5-トリメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 580.23.

40

【0525】

実施例 114

(rac.)-酢酸 (1R*, 5S*)-2-(7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル}メチルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2-オキソエチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AC および 酢酸 クロロカルボニルメチル エステルから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.01$; ES+: 664.14.

50

【0526】

実施例 115

(rac.)-(1R*, 5S*)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3-(2-シアノアセチル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AC およびシアノ酢酸から合成した。
LC-MS: $R_t = 1.02$; ES+: 631.13.

【0527】

10

実施例 116

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-アセチルアミノアセチル)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]-フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AC および アセチルアミノ酢酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 663.14.

【0528】

20

実施例 117

(1R, 5S)-3-((4S)-2-アセチルアミノ-4-メチルペンタノイル)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((4S)-2-アセチルアミノ-4-メチルペンタノイル)-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)-エチル]メチルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従って、ビシクロノネン AC および アセチル ロイシンから合成した。LC-MS: $R_t = 1.05$; ES+: 719.19.

30

【0529】

実施例 118

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および [2-(2-クロロフェニル)エチル]メチルアミンから合成した (Jaques B., Wallace R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581). LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 606.08.

40

【0530】

実施例 119

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{$ 4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル $\}$ -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシベンジル)メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および 2-メチルアミノメチルフェノールから合成した。 (Ross S. D., et al.; J. Org. Chem., 1966, 31, 133). LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 574.10.

50

【0531】

実施例 120

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 617.94.

【0532】

実施例 121

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [(3R*)3-(2-クロロ-フェニル)ブチル]メチルアミド ギ酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [(3S*)-3-(2-クロロフェニル)ブチル]メチルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および (rac.)-メチル(3-フェニルブチル)アミンから合成した (Meyers A. I., et al.; J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 877). LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 600.13.

【0533】

実施例 122

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(4-フェニルブチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および メチル(4-フェニルブチル)アミンから合成した (Neale R. S., et al.; J. Org. Chem., 1965, 30, 3683). LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 600.20.

【0534】

実施例 123

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(3-フェノキシプロピル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および メチル(3-フェノキシプロピル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 602.09.

【0535】

実施例 124

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(4-フェニルペンチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従って、ビシクロノネン T2 および メチル(5-フェニルペンチル)アミンから合成した (Neale R. S. et al., J. Org. Chem., 1965, 30, 3683). LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 614.12.

10

20

30

40

50

【0536】

実施例 125

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルプロピル)-メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および (3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルプロピル)メチルアミンから合成した (Dallacker et al., Chem. Ber., 1971, 104, 2517). LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 630.10.

10

【0537】

実施例 126

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および [2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 618.03.

20

【0538】

実施例 127

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 622.03.

【0539】

実施例 128

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(2-p-トリルオキシエチル)-アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-p-トリルオキシエチル)メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 602.08.

30

【0540】

実施例 129

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ジエチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン T2 およびジエチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 510.06.

40

【0541】

実施例 130

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(2-ピリジン-2-イルエチル)-

50

アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビスクロノネン T2 および エチル(2-ピリジン-2-イルエチル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 602.08.

【0542】

実施例 131

(1S, 5R)-3-アセチル-7- $\{4-[2-(2,3,6\text{-トリフルオロフェノキシ})エチル]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド

10

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン BJ および 2,3,6-トリフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 592.19. ee = 80%.

【0543】

実施例 132

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブromo-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-((2R*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンジル]アミド トリフルオロ酢酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブromo-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-((2S*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンジル]アミド トリフルオロ酢酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 E に従ってビスクロノネン ATから合成した。 LC-MS: $R_t = 3.99$; ES+: 720.49.

【0544】

実施例 133

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブromo-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド トリフルオロ酢酸塩

30

代表的な方法 E に従ってビスクロノネン AVから合成した。 LC-MS: $R_t = 3.94$; ES+: 692.77.

【0545】

実施例 134

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブromo-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルシクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従いビスクロノネン AJ4 および ベンジルシクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 646.41.

【0546】

実施例 135

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7- $\{4-[3-(2\text{-ブromo-5-フルオロフェノキシ})\text{-プロピル}]フェニル\}$ -3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従いビスクロノネン AJ4 および (2-クロロベンジル)エチル

50

アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 668.44.

【0547】

実施例 136

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および Eに従いビシクロノネン AJ4 および (2-フルオロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 664.46.

10

【0548】

実施例 137

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および Eに従いビシクロノネン AJ4 および (2-メチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 660.47.

20

【0549】

実施例 138

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および Eに従いビシクロノネン AJ4 および シクロプロピル[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 706.44.

【0550】

実施例 139

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-m-トリルオキシ-エチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および Eに従い ビシクロノネン AJ4 および シクロプロピル[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 690.47.

【0551】

実施例 140

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および Eに従いビシクロノネン AJ4 および シクロプロピル[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$ ES+: 704.48.

【0552】

実施例 141

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フ

50

フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および シクロプロピルフェネチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 660.50.

【0553】

実施例 142

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および [2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 694.44.

【0554】

実施例 143

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および [2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 696.47.

【0555】

実施例 144

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および [2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 678.53.

【0556】

実施例 145

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-ortho-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および [2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 674.55.

【0557】

実施例 146

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミド ギ酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミド ギ酸塩の1:1の混合物

50

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AJ4 および α -(メチルアミノメチル)ベンジルアルコールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 650.49.

【0558】

実施例 147

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロ-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および (3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 714.40.

【0559】

実施例 148

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-アミド・ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従いビシクロノネン AJ4 および [2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 632.51.

【0560】

実施例 149

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

代表的な方法 Eに従いビシクロノネン AL2 から合成し、F Cで精製した。LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 596.30.

【0561】

実施例 150

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従いビシクロノネン AL2 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 710.42.

【0562】

実施例 151

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

代表的な方法 Lに従いビシクロノネン AK2 から合成した。LC-MS: $R_t = 1.06$ ES+: 798.34.

【0563】

実施例 152

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK4 から合成した。LC-MS: $R_t = 1.19$ ES+: 788.25.

【0564】

実施例 153

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-フルオロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK5から合成した。LC-MS: $R_t = 1.18$ ES+: 784.27.

【0565】

実施例 154

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-メチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

20

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK7から合成した。LC-MS: $R_t = 1.21$ ES+: 780.29.

【0566】

実施例 155

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

30

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK16から合成した。LC-MS: $R_t = 1.21$ ES+: 794.30.

【0567】

実施例 156

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

40

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK17から合成した。LC-MS: $R_t = 1.16$.

【0568】

実施例 157

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル エステル 塩酸塩

代表的な方法 L に従いビシクロノネン AK18から合成した。LC-MS: $R_t = 1.22$ ES+: 794

50

.30.

【0569】

実施例 158

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および Eに従いビシクロノネン AL2 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 738.52.

10

【0570】

実施例 159

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および Eに従い ビシクロノネン AL2 およびグルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 724.49.

【0571】

実施例 160

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩の1:1の混合物

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL2 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$ ES+: 709.38.

30

【0572】

実施例 161

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従い、 ビシクロノネン AL2 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 709.38.

40

【0573】

実施例 162

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジル-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL3 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 675.49.

【0574】

50

実施例 163

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および Eに従いビシクロノネン AL4 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 697.40.

【0575】

実施例 164

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および Eに従いビシクロノネン AL5 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 693.43.

【0576】

実施例 165

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および Eに従いビシクロノネン AL6 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 743.41.

【0577】

実施例 166

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 G および Eに従いビシクロノネン AL7 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 689.47.

【0578】

実施例 167

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 G および Eに従いビシクロノネン AL8 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 735.47.

【0579】

実施例 168

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL9 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 735.47.

【0580】

実施例 169

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL10 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 719.46.

【0581】

実施例 170

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL11 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 733.49.

20

【0582】

実施例 171

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL12 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 689.48.

30

【0583】

実施例 172

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロ-フェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL13 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 723.43.

【0584】

実施例 173

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL14 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 725.45.

【0585】

実施例 174

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネンAL15 および4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 707.44.

【0586】

実施例 175

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法GおよびEに従いビシクロノネンAL16および4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 703.47.

【0587】

実施例 176

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法GおよびEに従いビシクロノネンAL17および4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 735.47.

【0588】

実施例 177

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 G および E に従いビシクロノネン AL18 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 703.46.

【0589】

実施例 178

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルシクロプロピルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジル-シクロプロピルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL3 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$ ES+: 675.47.

【0590】

実施例 179

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフ

50

ルオロフェノキシ)プロピルフェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピルフェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL4 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$ ES+: 697.40.

【0591】

実施例 180

10

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL5 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$ ES+: 693.44.

【0592】

実施例 181

20

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL6 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$ ES+: 743.42.

【0593】

実施例 182

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL7 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.79$ ES+: 689.47.

【0594】

実施例 183

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((

50

1R, 4S-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL10 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$ ES+: 719.45.

【0595】

実施例 184

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL17 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.78$ ES+: 735.48.

【0596】

実施例 185

(1R, 5S)-3-((1S, 4R)-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 G, E および L に従いビシクロノネン AL18 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$ ES+: 703.48.

【0597】

実施例 186

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

40

代表的な方法 K, E および L に従いビシクロノネン AL2 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 726.40.

【0598】

実施例 187

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-

50

オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従いビシクロノネン AL3 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 692.45

【0599】

実施例 188

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従いビシクロノネン AL4 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 714.38

【0600】

実施例 189

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従いビシクロノネン AL5 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 710.42

【0601】

実施例 190

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従いビシクロノネン AL6 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 760.39

【0602】

実施例 191

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

50

代表的な方法 K, E および L に従いビスクロノネン AL7 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 706.44

【0603】

実施例 192

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従いビスクロノネン AL8 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 752.43

【0604】

実施例 193

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従いビスクロノネン AL9 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 752.44

【0605】

実施例 194

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-m-トリルオキシエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従いビスクロノネン AL10 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 736.45.

【0606】

実施例 195

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

50

の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従いビスクロノネン AL11 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 750.47

【0607】

実施例 196

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-(6-(シクロプロピルフェネチル-カルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-5-(6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL12 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 706.43

【0608】

実施例 197

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL13 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 740.40

【0609】

実施例 198

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL14 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 742.42

【0610】

実施例 199

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1

40

50

の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL15 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 724.43.

【0611】

実施例 200

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)-カルバモイル]-7-
}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]
]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-
5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-
トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-
3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL16 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 720.45

【0612】

実施例 201

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイ
ル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[
3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(
3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-
[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノ
ン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL17 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 752.42

【0613】

実施例 202

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-カルバモイル]-7-
}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]
]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-
5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-
トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-
3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL18 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 720.43

【0614】

実施例 203

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェ
ニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルシクロプロピルア
ミド ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビスクロノネン AL3 および アセチルクロリドから合
成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 604.53

【0615】

50

実施例 204

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL4 および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 626.48

【0616】

実施例 205

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル(2-フルオロベンジル)-アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL5 および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 622.53

【0617】

実施例 206

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL7 および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 618.54

【0618】

実施例 207

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL8 および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 664.54

【0619】

実施例 208

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL9 および アセチルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 664.53

【0620】

実施例 209

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL10 および アセチルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 648.53

【0621】

実施例 210

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピルフェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL12 および アセチルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 618.54

【0622】

実施例 211

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL17 および アセチルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 664.55

20

【0623】

実施例 212

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL18 および アセチルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 632.54

30

【0624】

実施例 213

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL3 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 676.54

【0625】

実施例 214

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL4 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 698.46

【0626】

実施例 215

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL5 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 694.51

【0627】

実施例 216

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL6 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 744.51

【0628】

実施例 217

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL7 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 690.54

【0629】

実施例 218

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL8 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 736.54

【0630】

実施例 219

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL9 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 736.55

【0631】

実施例 220

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL10 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 720.53

【0632】

実施例 221

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL11 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 734.57

【0633】

実施例 222

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL12 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 690.52

【0634】

実施例 223

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL13 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$ ES+: 724.49

【0635】

実施例 224

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL14 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 726.51

【0636】

実施例 225

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL15 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 708.50

【0637】

実施例 226

10

20

30

40

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL16 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 704.54

【0638】

実施例 227

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL17 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 736.55

【0639】

実施例 228

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL18 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 704.54

【0640】

実施例 229

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL3 およびグルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 690.55

【0641】

実施例 230

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL4 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 712.49

【0642】

実施例 231

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 50

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL5 および グルタル酸モノメチルエ

ステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 708.51

【0643】

実施例 232

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL6 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$ ES+: 758.51

10

【0644】

実施例 233

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL7 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 704.54

20

【0645】

実施例 234

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL8 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 750.54

【0646】

実施例 235

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL9 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 750.56

【0647】

実施例 236

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL10 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 734.58

【0648】

実施例 237

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバ

50

モイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL11 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$ ES+: 748.57

【0649】

実施例 238

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL12 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 704.55

【0650】

実施例 239

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL13 およびグルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 738.53

【0651】

実施例 240

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL14 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 740.54

【0652】

実施例 241

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL15 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 722.54

40

【0653】

実施例 242

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL16 および グルタル酸モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 718.56

50

【0654】

実施例 243

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}
4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]
ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL17 および グルタル酸モノメチル
エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 750.55

【0655】

実施例 244

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-
7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.
1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL18 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 718.56

【0656】

実施例 245

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリ
フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イ
ル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL3 および 2,2-ジメチルグルタル酸
無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 704.53

【0657】

実施例 246

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-ト
リフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-
イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL4 および 2,2-ジメチルグルタル酸
無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 726.53

【0658】

実施例 247

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3
-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-
6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL5 および 2,2-ジメチルグルタル酸
無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 722.54

【0659】

実施例 248

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイ
ル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[

10

20

30

40

50

3.3.1] ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL6 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 772.51

【0660】

実施例 249

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL7 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 718.57

【0661】

実施例 250

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL8 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 764.55

【0662】

実施例 251

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL9 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 764.54

30

【0663】

実施例 252

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL10 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 748.58

40

【0664】

実施例 253

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL11 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$ ES+: 762.58

【0665】

50

実施例 254

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL12 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 718.56

【0666】

実施例 255

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL13 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 752.50

【0667】

実施例 256

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL14 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 754.53

【0668】

実施例 257

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL15 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$ ES+: 736.56

【0669】

実施例 258

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL16 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 732.59

【0670】

実施例 259

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL17 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$ ES+: 764.54

【0671】

実施例 260

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-
}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]
ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL18 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$ ES+: 732.58

【0672】

実施例 261

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチル-カルバモイル]-7-}4-[
3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノ
ン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-
-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオ
ロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,
3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL4 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 716.45

【0673】

実施例 262

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイ
ル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[
3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*
, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3
-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン
-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL5 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.83$ ES+: 712.44

【0674】

実施例 263

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)
カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジア
ザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および
(rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)
カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジア
ザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 :
1 の混合物

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL6 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 762.42

【0675】

50

実施例 264

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL7 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 708.46

【0676】

実施例 265

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL14 およびメソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 744.46

【0677】

実施例 266

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチル-フェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL16 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 722.52

【0678】

実施例 267

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL17 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 754.50

【0679】

10

20

30

40

50

実施例 268

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチル-フェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)-エチル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL18 および メソ-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 722.49

【0680】

実施例 269

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL38 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 700.52

【0681】

実施例 270

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL40 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 688.54

【0682】

実施例 271

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL37 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 762.42

【0683】

実施例 272

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシク

50

ロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL37 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$ ES+: 776.43

【0684】

実施例 273

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-
-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロ
プロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL37 および 4-カルバモイル酪酸から
合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$ ES+: 761.45

【0685】

実施例 274

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェ
ニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒ
ドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL19 および アセチル クロリドから
合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$ ES+: 648.50

【0686】

実施例 275

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモ
イル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシク
ロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL19 および グルタル酸無水物から
合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$ ES+: 740.42

30

【0687】

実施例 276

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモ
イル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシク
ロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL19 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$ ES+: 734.52

40

【0688】

実施例 277

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモ
イル}-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシク
ロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL19 および 2,2-ジメチルグルタル
酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$ ES+: 748.52

【0689】

50

実施例 278

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL19 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 719.52.

【0690】

実施例 279

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL22 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 740.38.

【0691】

実施例 280

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL23 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 736.41.

【0692】

実施例 281

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL24 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 736.38.

【0693】

実施例 282

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL25 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 732.45.

【0694】

実施例 283

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL26 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 778.41.

【0695】

実施例 284

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL27 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 762.42.

【0696】

実施例 285

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL28 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 776.45.

20

【0697】

実施例 286

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL29 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 732.44.

30

【0698】

実施例 287

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL30 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 766.35.

【0699】

実施例 288

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL31 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 768.35.

【0700】

実施例 289

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL32 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 750.40.

【0701】

実施例 290

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL33 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 746.43.

【0702】

実施例 291

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL35 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 778.40.

【0703】

実施例 292

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL36 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 746.43.

【0704】

実施例 293

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL22 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 754.37.

【0705】

実施例 294

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

50

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL23 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 750.39.

【0706】

実施例 295

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[
シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.
3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL24 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 801.40.

【0707】

実施例 296

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[
シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-
エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL25 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 746.43.

【0708】

実施例 297

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-
-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシク
ロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL26 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 793.40.

【0709】

実施例 298

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-
-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシク
ロ-[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL27 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 776.41.

【0710】

実施例 299

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-
-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシ
クロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL28 および グルタル酸 モノメチル
エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.97$; ES+: 791.40.

【0711】

実施例 300

10

20

30

40

50

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL29 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 746.43.

【0712】

実施例 301

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL30 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 780.38.

【0713】

実施例 302

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL31 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 782.40.

【0714】

実施例 303

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL32 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 764.41.

【0715】

実施例 304

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル 40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL33 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 760.43.

【0716】

実施例 305

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL35 および グルタル酸 モノメチル 50

エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 793.40.

【0717】

実施例 306

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL36 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 760.42.

10

【0718】

実施例 307

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL22 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 768.36.

【0719】

実施例 308

20

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL23 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 764.39.

【0720】

実施例 309

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL24 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 815.40.

【0721】

実施例 310

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL25 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 760.43.

【0722】

実施例 311

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6

50

-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL26 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: >805.

【0723】

実施例 312

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL27 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 790.47.

【0724】

実施例 313

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL28 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 805.4.

【0725】

実施例 314

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL29 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 760.43.

【0726】

実施例 315

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL30 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 794.41.

40

【0727】

実施例 316

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL31 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 796.44.

50

【0728】

実施例 317

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL32 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 778.42.

【0729】

実施例 318

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL33 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 774.46.

【0730】

実施例 319

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL35 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: >805.

【0731】

実施例 320

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL36 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 774.44.

【0732】

実施例 321

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL22 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 758.33.

【0733】

実施例 322

10

20

30

40

50

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL23 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 754.37.

10

【0734】

実施例 323

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL24 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 805.4.

【0735】

実施例 324

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL25 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 750.39.

【0736】

実施例 325

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL26 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 796.42.

【0737】

実施例 326

50

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL27 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 780.38.

【0738】

実施例 327

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)-エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL28 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 794.44.

【0739】

実施例 328

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL29 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 750.36.

【0740】

実施例 329

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL30 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 784.34.

【0741】

10

20

30

40

50

実施例 330

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL32 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 768.34.

【0742】

実施例 331

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL33 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 764.41.

【0743】

実施例 332

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL35 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 797.38.

【0744】

実施例 333

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL36 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 764.38.

50

【0745】

実施例 334

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL22 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 739.49.

【0746】

実施例 335

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL23 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 735.50.

【0747】

実施例 336

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL25 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 731.55.

【0748】

実施例 337

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL26 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 777.52.

【0749】

実施例 338

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL28 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 775.55.

【0750】

実施例 339

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-

10

20

30

40

50

クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL30 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 765.46.

【0751】

実施例 340

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL31 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 767.48.

【0752】

実施例 341

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL32 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 749.52.

【0753】

実施例 342

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL33 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 745.54.

30

【0754】

実施例 343

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL35 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 777.53.

40

【0755】

実施例 344

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL36 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 745.54.

【0756】

50

実施例 345

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL22 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 756.44.

【0757】

実施例 346

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL23 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 752.46.

【0758】

実施例 347

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL24 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 803.40.

【0759】

実施例 348

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL25 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 748.52.

【0760】

実施例 349

10

20

30

40

50

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL26 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 794.40.

【0761】

実施例 350

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL27 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 778.52.

【0762】

実施例 351

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL28 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 792.42.

【0763】

実施例 352

(rac.)-(3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL29 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 748.50.

【0764】

10

20

30

40

50

実施例 353

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL30 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 782.49.

【0765】

実施例 354

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL31 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 784.53.

【0766】

実施例 355

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL32 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 766.47.

【0767】

実施例 356

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL33 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 762.55.

【0768】

10

20

30

40

50

実施例 357

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL35 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 794.38.

【0769】

実施例 358

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL36 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 762.55.

【0770】

実施例 359

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)-ベンジル]カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-カルバモイル}-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL19 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 736.54.

【0771】

実施例 360

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL38 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 612.52.

【0772】

実施例 361

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミ

ド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL40 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 600.50.

【0773】

実施例 362

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-フルオロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL41 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 596.53.

【0774】

実施例 363

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-トリフルオロメチルベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL42 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 646.54.

【0775】

実施例 364

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-メチルベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL43 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 592.56.

30

【0776】

実施例 365

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL44 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 638.58.

40

【0777】

実施例 366

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL38 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 684.54.

【0778】

50

実施例 367

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL39 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 650.57.

【0779】

実施例 368

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL40 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 672.55.

【0780】

実施例 369

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-フルオロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL41 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 668.57.

【0781】

実施例 370

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL42 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 718.52.

【0782】

実施例 371

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-メチルベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL43 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 664.59.

【0783】

実施例 372

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL44 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 710.56.

【0784】

実施例 373

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL45 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 710.54.

【0785】

実施例 374

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL46 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 694.57.

20

【0786】

実施例 375

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[2-(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL40 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 686.54.

30

【0787】

実施例 376

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL41 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 682.57.

【0788】

実施例 377

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL43 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 678.61.

【0789】

実施例 378

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL38 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 712.51.

【0790】

実施例 379

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL39 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 678.60.

【0791】

実施例 380

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL40 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 700.52.

【0792】

実施例 381

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL41 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 696.57.

【0793】

実施例 382

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従って ビシクロノネン AL43 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 692.60.

【0794】

実施例 383

(rac.)-(3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)-カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメ

50

チルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の1:1の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL43 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 682.57.

【0795】

実施例 384

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジル-シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL39 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 649.59.

【0796】

実施例 385

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL40 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 671.56.

【0797】

実施例 386

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL41 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 667.6.

【0798】

実施例 387

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK22から合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 628.36.

40

【0799】

実施例 388

7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK35から合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 666.43.

50

【0800】

実施例 389

7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK25から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 618.41.

【0801】

実施例 390

10

7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK26から合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 664.43.

【0802】

実施例 391

20

(1R, 5S)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G, E および L に従ってビシクロノネン AL35 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 777.50.

【0803】

実施例 392

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL20 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 752.43.

【0804】

実施例 393

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL20 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 766.42.

【0805】

実施例 394

50

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL20 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 780.46.

【0806】

実施例 395

(rac.)-(3R*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-4-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL20 および メソ-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 770.37.

【0807】

実施例 396

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL20 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 751.44.

【0808】

実施例 397

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL21 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 718.46.

【0809】

実施例 398

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL21 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 732.49.

【0810】

実施例 399

(rac.)-(2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピル-カルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-

50

6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩 および (rac.)-(2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ酪酸ギ酸塩の1 : 1の混合物

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL21 および (S,R)-2,3-ジヒドロキシ無水コハク酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 736.43.

【0811】

実施例 400

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-(4-カルバモイルブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルシクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL21 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 717.46.

【0812】

実施例 401

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-(((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-(((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の1 : 1の混合物

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL34 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 722.46

【0813】

実施例 402

30

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-(((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩 および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-(((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩の1 : 1の混合物

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL34 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 736.46

【0814】

実施例 403

40

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-(((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-6-(((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の1 : 1の混合物

50

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL34 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 750.47

【0815】

実施例 404

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3-(4-カルバモイルブチル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミド・ギ酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3-(4-カルバモイルブチル)-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ((2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルアミド・ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 G および E に従ってビスクロノネン AL34 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 721.46

【0816】

実施例 405

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL20 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 768.40

【0817】

実施例 406

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-}4-[3-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビスクロノネン AL21 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 734.47

【0818】

実施例 407

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 E に従ってビスクロノネン AK65から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 620.45

【0819】

実施例 408

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK70から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 7632.32

【0820】

実施例 409

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK71から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 600.29

【0821】

実施例 410

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL73 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 664.33

【0822】

実施例 411

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL85 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 690.36

【0823】

実施例 412

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL73 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 736.31

【0824】

実施例 413

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(ベンジルシクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL74 および グルタル酸無水物から

50

合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 702.33

【0825】

実施例 414

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL76 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 720.33

【0826】

実施例 415

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL77 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 770.27

【0827】

実施例 416

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL78 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 716.34

【0828】

実施例 417

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL80 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 760.37

【0829】

実施例 418

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL81 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 750.31

【0830】

実施例 419

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロ

10

20

30

40

50

ピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL83 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 734.34

【0831】

実施例 420

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL84 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 730.37

【0832】

実施例 421

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL85 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 762.31

【0833】

実施例 422

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL86 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 730.37

【0834】

実施例 423

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL76 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 748.35

40

【0835】

実施例 424

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL81 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 778.33

50

【0836】

実施例 425

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL82 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 780.36

【0837】

実施例 426

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL84 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 7758.39

【0838】

実施例 427

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL85 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 790.39

【0839】

実施例 428

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL86 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 758.38

【0840】

実施例 429

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジル-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL74 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 735.34

【0841】

実施例 430

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル

10

20

30

40

50

)-エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL75 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 723.32

【0842】

実施例 431

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL76 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 719.33

【0843】

実施例 432

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL79 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 761.34

【0844】

実施例 433

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL81 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 749.32

30

【0845】

実施例 434

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL85 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 761.35

40

【0846】

実施例 435

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-(4-カルバモイル-ブチリル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL87 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 745.40

【0847】

50

実施例 436

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK57から合成した。HPLC による精製後に副生成物として得られた。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 622.25

【0848】

実施例 437

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-ο-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK68から合成した。HPLC による精製後に副生成物として得られた。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 628.31

【0849】

実施例 438

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-ホルミル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK70から合成した。HPLC による精製後に副生成物として得られた。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 660.30

【0850】

実施例 439

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL56 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 648.37

【0851】

実施例 440

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-エチルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL57 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 636.37

【0852】

実施例 441

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL58 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 632.41

【0853】

実施例 442

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL60 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 628.43

【0854】

実施例 443

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL70 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 674.44

20

【0855】

実施例 444

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL71 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 642.44

30

【0856】

実施例 445

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL56 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 720.36

【0857】

実施例 446

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL57 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 708.35

【0858】

実施例 447

50

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL58 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 704.37

【0859】

実施例 448

10

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL59 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 745.38

【0860】

実施例 449

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL60 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 700.41

【0861】

実施例 450

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL61 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 746.42

【0862】

実施例 451

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL62 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 746.41

【0863】

実施例 452

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL63 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 730.44

【0864】

実施例 453

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL64 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 700.41

【0865】

実施例 454

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピル-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL65 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 734.39

【0866】

実施例 455

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL66 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 736.41

【0867】

実施例 456

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL67 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 718.40

【0868】

実施例 457

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL68 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 714.43

【0869】

実施例 458

10

20

30

40

50

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL70 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 746.41

【0870】

実施例 459

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メチルフェニル)エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL71 および グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 714.41

【0871】

実施例 460

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL56 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 734.37

【0872】

実施例 461

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL57 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 722.37

【0873】

実施例 462

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL58 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 718.40

【0874】

実施例 463

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL59 および グルタル酸 モノメチル

50

エステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 768.38

【0875】

実施例 464

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL60 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 714.43

10

【0876】

実施例 465

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL64 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 714.41

20

【0877】

実施例 466

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL65 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 748.39

【0878】

実施例 467

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL66 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 750.40

【0879】

実施例 468

40

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL67 および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 732.44

【0880】

実施例 469

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}

50

-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL68 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 728.45

【0881】

実施例 470

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL70 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 760.40

【0882】

実施例 471

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL71 および グルタル酸 モノメチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 728.43

【0883】

実施例 472

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL56 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 748.40

【0884】

実施例 473

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL57 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 736.42

40

【0885】

実施例 474

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL58 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 732.45

50

【0886】

実施例 475

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-メチルベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL60 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 728.48

【0887】

実施例 476

(rac.)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL64 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 728.49

【0888】

実施例 477

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL65 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 762.42

【0889】

実施例 478

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL66 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 764.44

【0890】

実施例 479

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-フルオロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL67 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 746.48

【0891】

実施例 480

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3

10

20

30

40

50

.1] ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL68 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 742.51

【0892】

実施例 481

(rac.)-5-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

10

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL70 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 774.45

【0893】

実施例 482

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(4-メチルフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

20

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL71 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 742.51

【0894】

実施例 483

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL56 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 719.43

30

【0895】

実施例 484

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL57 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 707.39

40

【0896】

実施例 485

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL58 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 703.43

【0897】

50

実施例 486

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シク
ロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL59 および 4-カルバモイル酪酸か
ら合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 753.44

【0898】

実施例 487

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シク
ロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL60 および 4-カルバモイル酪酸か
ら合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 699.47

【0899】

実施例 488

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シク
ロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL61 および 4-カルバモイル酪酸か
ら合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 745.46

【0900】

実施例 489

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シク
ロプロピルフェネチルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL64 および 4-カルバモイル酪酸か
ら合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 699.44

【0901】

実施例 490

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(
2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL65 および 4-カルバモイル酪酸か
ら合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 733.42

【0902】

実施例 491

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェ
ノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シク
ロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL66 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 735.43

【0903】

実施例 492

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL67 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 717.43

【0904】

実施例 493

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL68 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 713.46

【0905】

実施例 494

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン AL70 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 745.45

【0906】

実施例 495

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL71 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 713.46

【0907】

実施例 496

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-カルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL56 および 3-(tert-ブチルジメ

50

チルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 736.43

【0908】

実施例 497

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチル-カルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)エチルカルバモイル]-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL57 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 724.40

【0909】

実施例 498

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従って ビシクロノネン AL58 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 720.43

【0910】

実施例 499

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL59 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 770.40

【0911】

実施例 500

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)-エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL61 および 3-(tert-ブチルジメ

50

チルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 762.46

【0912】

実施例 501

(rac.)-(3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-[(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL64 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 716.46

【0913】

実施例 502

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL65 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 750.41

【0914】

実施例 503

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-エチル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL66 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 752.45

【0915】

実施例 504

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

50

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL67 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 734.47

【0916】

実施例 505

(rac.)-(3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 K および L に従って ビシクロノネン BC および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 726.32

【0917】

実施例 506

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸・ギ酸塩

20

代表的な方法 K および L に従ってビシクロノネン BC および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 738.37

【0918】

実施例 507

(rac.)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-4-オキソ酪酸

30

代表的な方法 K および E に従って ビシクロノネン BC および 無水コハク酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 696.32

【0919】

実施例 508

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 9-ジメチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および ジメチルカルバモイル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 667.38

【0920】

実施例 509

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸メチルエステル・ギ酸塩

代表的な方法 A および L に従ってビシクロノネン BC および クロロギ酸メチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 654.34

50

【0921】

実施例 510

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 エチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および エチル クロロギ酸塩から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.98$; ES+: 668.37

【0922】

実施例 511

(rac.)-3-[(1R*, 5S*)-(6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ] プロピオン酸エチルエステル・ギ酸塩

代表的な方法 A および L に従ってビシクロノネン BC および エチル 3-イソシアナトプロピオネートから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 739.36

【0923】

実施例 512

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL68 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 730.49

【0924】

実施例 513

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL70 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 762.47

【0925】

実施例 514

(rac.)-(3R*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-(3S*)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-6-[シクロプロピル(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3

10

20

30

40

50

-イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 K, E および L に従ってビシクロノネン AL71 および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 730.49

【0926】

実施例 515

(1R, 5S)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

10

代表的な方法 G, E および L に従ってビシクロノネン AL56 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 791.37

【0927】

実施例 516

(1R, 5S)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

20

代表的な方法 G, E および L に従ってビシクロノネン AL60 および BOC-L-ヒドロキシプロリンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.81$; ES+: 699.45

【0928】

実施例 517

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL47 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 592.52

【0929】

実施例 518

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL48 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 626.51

【0930】

実施例 519

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}

50

} -3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL49 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 628.54

【0931】

実施例 520

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL53 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 638.54

【0932】

実施例 521

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)-アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL54 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 606.54

【0933】

実施例 522

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL55 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 622.55

【0934】

実施例 523

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL72 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 658.47

【0935】

実施例 524

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-{4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL47 および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 664.56

50

【0936】

実施例 525

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-
 }4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン
 -6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL48 および グルタル酸無水物から
 合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 698.45

【0937】

10

実施例 526

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバ
 モイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[
 3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL49 および グルタル酸無水物から
 合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 700.50

【0938】

20

実施例 527

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-}シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイ
 ル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.
 1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL50 および グルタル酸無水物から
 合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 682.54

【0939】

実施例 528

30

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(
 2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン
 -3-イル)-5-オキソペンタン酸

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL51 および グルタル酸無水物から
 合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 678.55

【0940】

実施例 529

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-((2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
 バモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシク
 ロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-5-((1R*, 5S
)-6-[シクロプロピル-((2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-
 (2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン
 -3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL52 および グルタル酸無水物から
 合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 654.50

【0941】

実施例 530

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}
4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-
6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL53 および グルタル酸無水物から
合成した。LC-MS: $R_t = 0.879$; ES+: 710.50

【0942】

実施例 531

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}
4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-
3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL54 および グルタル酸無水物から
合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 678.56

【0943】

実施例 532

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモ
イル}-7-}
4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.
3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸

20

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL55 および グルタル酸無水物から
合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 694.53

【0944】

実施例 533

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}
4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}
-6-シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビス
クロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

30

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL72 および グルタル酸無水物から
合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 730.46

【0945】

実施例 534

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-(シクロプロピルフェネチルカルバモイル)-7-}
4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-
2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビスクロノネン AL47 および 2,2-ジメチルグルタル
酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 692.55

【0946】

実施例 535

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルカルバモイル}-7-
}
4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-
6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

50

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL48 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 726.48

【0947】

実施例 536

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL49 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 728.51

【0948】

実施例 537

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-{シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバモイル}-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL50 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 710.51

【0949】

実施例 538

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL51 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 706.54

【0950】

実施例 539

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL53 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 738.55

【0951】

実施例 540

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)カルバモイル]-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL54 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 706.53

【0952】

実施例 541

10

20

30

40

50

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-6-}シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]カルバモイル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL72 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 758.46

【0953】

実施例 542

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-フェネチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン AL47 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 663.55

【0954】

実施例 543

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]シクロプロピルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL48 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 697.49

【0955】

実施例 544

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL49 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 699.49

【0956】

実施例 545

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL50 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 681.54

【0957】

実施例 546

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL53 および 4-カルバモイル酪酸か

50

ら合成した。 LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 709.50

【0958】

実施例 547

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン AL54 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 677.57

【0959】

実施例 548

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン AL55 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 693.53

【0960】

実施例 549

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従って ビシクロノネン AL72 および 4-カルバモイル酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.82$; ES+: 729.48

【0961】

実施例 550

(rac.)-酢酸 (1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}フェニル)エチル エステル・ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従って ビシクロノネン AL55 および塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 664.55

【0962】

実施例 551

(rac.)-酢酸 (1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}フェニル)エチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従って ビシクロノネン AL72 および 塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 700.44

【0963】

実施例 552

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジア

10

20

30

40

50

ザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド・ギ酸塩

代表的な方法 L および E に従ってビシクロノネン AK50 から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 568.50

【0964】

実施例 553

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)-アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 E に従って ビシクロノネン AK53から合成した。LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 596.53

【0965】

実施例 554

(rac.)-酢酸 (1R*, 5S*)-2-(2-3-アセチル-7-}4-[2-(4-ブロモフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボニル)シクロプロピル-アミノ]メチル}フェニル)エチル エステル ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL87 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 716.35

【0966】

実施例 555

(rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-[(2R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩 および (rac.)-5-1R*, 5S*)-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-6-[(2S*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)メチルカルバモイル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル}-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL69 および 2,2-ジメチルグルタル酸無水物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 718.47

【0967】

実施例 556

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL20 および 塩化アセチルから合成した。LC-MS: $R_t = 3.63$; ES+: 680.28.

【0968】

実施例 557

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 ベンジルシクロプロピルアミド・ギ酸塩

50

代表的な方法 L および E に従って ビシクロノネン AK3 から合成した。LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 562.38

【0969】

実施例 558

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 E に従って ビシクロノネン AK4から合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 584.35

【0970】

実施例 559

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従って ビシクロノネン AK5から合成した。LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 580.38

【0971】

実施例 560

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK6から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 630.43

【0972】

実施例 561

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK7から合成した。LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 576.42

【0973】

実施例 562

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK8から合成した。LC-MS: $R_t = 0.83$; ES+: 622.45

【0974】

実施例 563

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK13から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 610.39

【0975】

実施例 564

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル]アミド ギ酸塩

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK14から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 612.44

【0976】

実施例 565

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-o-トリルエチル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AK16から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 590.42

【0977】

実施例 566

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-p-トリルエチル)アミド・ギ酸塩

30

代表的な方法 L および E に従ってビシクロノネン AK18 から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 590.42

【0978】

実施例 567

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2,5-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 614.40

【0979】

実施例 568

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2,3-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 654.32

【0980】

実施例 569

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2-クロロ-5-フルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 636.36

【0981】

実施例 570

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2-ヒドロキシニコチノニトリルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 610.42

【0982】

実施例 571

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 3-ジメチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および ジメチルカルバモイルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 667.42

【0983】

実施例 572

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3,6-ジカルボン酸 6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド] 3-ジエチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および ジエチルカルバモイルクロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 695.44

【0984】

実施例 573

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸メチルエステル・ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従って ビシクロノネン AL2 およびクロロギ酸メチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 654.37

【0985】

実施例 574

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボン酸 エチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および エチル クロロギ酸塩から合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 668.40

【0986】

実施例 575

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-メタンスルホニル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および メチルスルホニルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 674.37

【0987】

実施例 576

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-エタンスルホニル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 A および E に従って ビシクロノネン AL2 および エチルスルホニル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 688.36

【0988】

実施例 577

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-5-オキソペンタン酸 エチル エステル ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および グルタル酸 モノエチル エステル クロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 738.41

【0989】

実施例 578

(rac.)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル)-4-オキソ酪酸ギ酸塩

40

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL2 および 無水コハク酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 696.36

【0990】

実施例 579

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸 エチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および エチル 4-イソシアナト

50

プロピオネートから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 739.41

【0991】

実施例 580

(rac.)-4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ]酪酸 エチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン AL2 および エチル 4-イソシアナトブチレートから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 753.39

10

【0992】

実施例 581

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL2 およびスクシンアミド酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.85$; ES+: 695.38

【0993】

20

実施例 582

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-ヒドロキシアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL2 およびグリコール酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 654.36

【0994】

実施例 583

30

(1S, 5R)-3-((3R)-3-ヒドロキシブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL2 および (3R)-3-ヒドロキシ酪酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 682.40.

【0995】

実施例 584

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-((1R*, 2S*)-2-ヒドロキシシクロペンタン-カルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩 および (rac.)-(1R*, 5S*)-3-((1S*, 2R*)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL2 および cis-2-ヒドロキシ-1-シクロペンタンカルボン酸から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 708.39.

【0996】

50

実施例 585

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド・ギ酸塩

代表的な方法 A および L に従ってビシクロノネン BC および塩化アセチルから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 638.34.

【0997】

実施例 586

10

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソペンタン酸 ギ酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン BC および グルタル酸無水物から合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 710.33.

【0998】

実施例 587

20

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソペンタン酸 メチル エステル ギ酸塩

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および グルタル酸 モノメチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 724.33.

【0999】

実施例 588

(rac.)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-イル)-5-オキソペンタン酸 エチル エステル ギ酸塩

30

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および グルタル酸 モノエチルエステル クロリドから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.97$; ES+: 738.38.

【1000】

実施例 589

(rac.)-4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)-アミノ]酪酸 エチル エステル

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および エチル 4-イソシアナートブチレートから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 753.37.

【1001】

実施例 590

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-ホルミル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

50

代表的な方法 E に従ってビスクロノネン AK2から合成した。HPLCで精製した後副生成物として得られた。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 624.36.

【1002】

実施例 591

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸・ギ酸塩

10

代表的な方法 M に従って実施例 579の化合物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 711.31.

【1003】

実施例 592

(rac.)-3-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]プロピオン酸・ギ酸塩

9-アザビスクロノネンへのイソシアナト基の付加により、ビスクロノネン BC および エチル 3-イソシアナトプロピオネートから合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 711.33.

20

【1004】

実施例 593

(rac.)-4-(((1R*, 5S*)-6-[(2-クロロベンジル)シクロプロピルカルバモイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボニル)アミノ]酪酸・ギ酸塩

代表的な方法 M に従って 実施例 580の化合物から合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 725.35.

30

【1005】

実施例 594

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従って ビスクロノネン BB2 および 2,3,6-トリフルオロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 624.37.

【1006】

実施例 595

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 F および E に従ってビスクロノネン BB2 および 2,3-ジメチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 598.42.

【1007】

実施例 596

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジメチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 598.43.

【1008】

実施例 597

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エチル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2-クロロ-4,5-ジメチルフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 632.39.

【1009】

実施例 598

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,4-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 640.32.

【1010】

実施例 599

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,3-ジクロロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 640.34.

【1011】

実施例 600

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,6-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 606.39.

【1012】

実施例 601

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,5-ジフルオロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 606.40.

【1013】

実施例 602

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,5-ジクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 3,5-ジクロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 638.32.

【1014】

実施例 603

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2-クロロ-5-メチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 618.40.

【1015】

実施例 604

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2-クロロ-5-フルオロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 622.33.

【1016】

実施例 605

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB2 および 2,5,6-トリクロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 674.27.

【1017】

実施例 606

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(4-カルバモイルブチリル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 G および L に従ってビシクロノネン BC および 4-カルバモイル酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 709.39.

【1018】

実施例 607

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(3-カルバモイルプロピオニル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン BC および スクシンアミド酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 695.36.

【1019】

実施例 608

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン BC および グリコール酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 654.37.

【1020】

実施例 609

(1R, 5S)-9-((3S)-3-ヒドロキシブチリル)-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

20

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン BC および (3R)-3-ヒドロキシ酪酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 682.41.

【1021】

実施例 610

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メタンスルホニル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド・ギ酸塩

30

代表的な方法 A および L に従ってビシクロノネン BC および メチルスルホニルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 674.38.

【1022】

実施例 611

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-エタンスルホニル-7-}4-[2-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 A および E に従ってビシクロノネン BC および エチルスルホニルクロリドから合成した。LC-MS: $R_t = 0.97$; ES+: 688.37.

【1023】

実施例 612

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-フル

50

オロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 652.31.

【1024】

実施例 613

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 634.34.

10

【1025】

実施例 614

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 634.32.

【1026】

実施例 615

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3,4-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 664.34.

【1027】

実施例 616

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 706.20.

【1028】

実施例 617

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 682.28.

【1029】

実施例 618

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-メトキシ-5-フルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 652.32.

【1030】

実施例 619

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-6-フルオロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-クロロ-6-フルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 656.30.

【1031】

実施例 620

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-ブロモベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 684.23.

【1032】

実施例 621

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,6-ジフルオロベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2,6-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 640.29.

【1033】

実施例 622

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 632.35.

【1034】

実施例 623

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-メチル-3-フルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 636.31.

【1035】

実施例 624

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3,5-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 672.23.

【1036】

実施例 625

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 674.25.

【1037】

実施例 626

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 672.25.

【1038】

実施例 627

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 688.28.

【1039】

実施例 628

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 618.36.

【1040】

実施例 629

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジフルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(2,3-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 640.29.

【1041】

実施例 630

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(3-クロロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 638.27.

【1042】

実施例 631

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(4-フルオロベンジル)-アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および シクロプロピル(4-フルオロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 622.34.

【1043】

実施例 632

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ1 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。表題化合物をFCで精製した。LC-MS: $R_t = 4.17$; ES+: 666.07.

【1044】

実施例 633

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 617.94.

【1045】

実施例 634

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-メチルアミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および シクロプロピル-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 618.03.

【1046】

実施例 635

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および シクロプロピル-(3-トリフルオロメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 626.06.

【1047】

実施例 636

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 [2-(3,4-ジメチルフェノキシ)-エチル]メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および シクロプロピル-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エチル]アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 616.13.

【1048】

実施例 637

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3,5-ジメトキシベンジル)メチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.84$; ES+: 618.11.

【1049】

実施例 638

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ2 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 1.00$; ES+: 638.14.

【1050】

実施例 639

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン AJ3 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.99$; ES+: 638.14.

【1051】

実施例 640

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-5-[7-}4-[2-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-6-(メチルフェネチルカルバモイル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-3-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 トリフルオロ酢酸塩

代表的な方法 K および E に従ってビシクロノネン AL1 および 3,3-ジメチルジヒドロピラン-2,6-ジオンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 710.13.

【1052】

実施例 641

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)イソプロピル-アミド トリフルオロ酢酸塩

10

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-クロロベンジル)イソプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 1.03$; ES+: 620.20.

【1053】

実施例 642

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3,6-トリクロロフェノキシ)エチル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

20

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U2 および 2,3,6-トリクロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 1.00$; ES+: 625.99.

【1054】

実施例 643

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 606.07.

【1055】

実施例 644

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U4 および 3,4-ジクロロフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 608.01.

【1056】

実施例 645

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 メチルフェネチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン U4 および 2-クロロ-4,5-ジメチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 602.07.

50

【1057】

実施例 646

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)メチルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン T2 および (2-クロロベンジル)メチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 591.99.

【1058】

実施例 647

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-メチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

ビシクロノネン AL2 (1 eq.), DIPEA (3 eq.) および 沃化メチル (10 eq.)を含む CH_2Cl_2 の混合液を室温で一晩攪拌した。溶剤を減圧条件下で除去し、残留物を代表的な方法Eに従って処理した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 610.32.

【1059】

実施例 648

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-エチル-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

ビシクロノネン AL2 (1 eq.), DIPEA (3 eq.) および沃化エチル (10 eq.)を含む CH_2Cl_2 の混合液を室温で一晩攪拌した。減圧条件下で溶剤を除去し、残留物を代表的な方法 Eに従って処理した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 624.33.

【1060】

実施例 649

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-アミノアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G, L および E に従ってビシクロノネン AL2 および Boc-グリシンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 653.32.

【1061】

実施例 650

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(3-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 G, L および E に従ってビシクロノネン AL2 および Boc- β -アラニンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 667.32.

【1062】

実施例 651

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-[5-(モルホリン-4-イル)-5-オキソペンタノイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

代表的な方法 K に従ってビシクロノネン AL2 およびグルタル酸無水物から、次いで代表的な方法 C に従って モルホリンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 779.31.

【1063】

実施例 652

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(2-テトラゾール-1-イルアセチル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)-プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 G および E に従ってビシクロノネン AL2 および (5H-テトラゾール-5-イル)酢酸から合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 706.23.

【1064】

実施例 653

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-[5-(ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタノイル]-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩

20

代表的な方法 K に従ってビシクロノネン AL2 および グルタル酸無水物から、ついで 代表的な方法 C および L に従って Boc-ピペラジンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.78$; ES+: 778.37.

【1065】

実施例 654

(1R, 5S)-3-((2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド・ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド・ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

30

代表的な方法 G, L および E に従ってビシクロノネン AL2 および Boc-セリンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.79$; ES+: 683.34.

【1066】

実施例 655

(1R, 5S)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩 および (1S, 5R)-3-((2S)-2-アミノプロピオニル)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩の 1 : 1 の混合物

40

代表的な方法 G, L および E に従ってビシクロノネン AL2 および Boc-アラニンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.80$; ES+: 667.32.

【1067】

50

実施例 656

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および (2,3-ジクロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 702.09.

【1068】

実施例 657

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 662.27.

【1069】

実施例 658

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 736.08.

【1070】

実施例 659

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 682.20.

【1071】

実施例 660

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 668.20.

【1072】

実施例 661

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-

50

エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN4 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 656.20.

【1073】

実施例 662

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ-[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN4 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 712.15.

【1074】

実施例 663

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 694.20.

【1075】

実施例 664

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 664.25.

【1076】

実施例 665

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN10 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 672.22.

【1077】

実施例 666

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-{4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビスクロノネン BN10 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 706

50

.09.

【1078】

実施例 667

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および (3-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 668.21.

10

【1079】

実施例 668

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 648.23.

20

【1080】

実施例 669

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 682.20.

【1081】

実施例 670

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)-エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$.; ES+: 684.20.

【1082】

実施例 671

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノールから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$.; ES+: 654.28.

【1083】

実施例 672

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-

50

フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 716.18.

【1084】

実施例 673

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 694.23.

【1085】

実施例 674

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 718.13.

【1086】

実施例 675

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従って ビシクロノネン BN9 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.97$; ES+: 758.08.

【1087】

実施例 676

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 724.02.

【1088】

実施例 677

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN5 および シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 648.25.

【1089】

実施例 678

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN9 および シクロプロピル(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 684.12.

【1090】

実施例 679

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN3 および シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 642.31.

【1091】

実施例 680

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN2 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 718.05.

【1092】

実施例 681

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN3 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 694.15.

【1093】

実施例 682

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN5 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 690.06.

【1094】

実施例 683

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 632.31.

【1095】

実施例 684

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩 10

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 690.07.

【1096】

実施例 685

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩 20

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 752.06

【1097】

実施例 686

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ-[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩 30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 733.99.

【1098】

実施例 687

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩 40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 678.22.

【1099】

実施例 688

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN5 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 724.13.

【1100】

実施例 689

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN3 および (3-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 648.26.

【1101】

実施例 690

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN9 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 678.12.

20

【1102】

実施例 691

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN10 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 684.11.

30

【1103】

実施例 692

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN7 および シクロプロピル-(2,3-ジクロロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 670.17

【1104】

実施例 693

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビスクロノネン BN3 および シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 644.32.

【1105】

実施例 694

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および シクロプロピル(2-ブロモベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 728.04.

【1106】

実施例 695

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2,3-ジメチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および シクロプロピル(2,3-ジメチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 628.30.

【1107】

実施例 696

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 686.14.

【1108】

実施例 697

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 662.29.

【1109】

実施例 698

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 680.15.

【1110】

実施例 699

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 638.22.

【1 1 1 1】

実施例 700

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 716.14.

【1 1 1 2】

実施例 701

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-ブロモベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および (2-ブロモベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 700.07.

【1 1 1 3】

実施例 702

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 694.17.

【1 1 1 4】

実施例 703

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 656.19.

【1 1 1 5】

実施例 704

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および (2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)シクロプロピルアミン。LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 702.17.

【1 1 1 6】

実施例 705

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 628.32.

【1 1 1 7】

実施例 706

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 642.19.

【1 1 1 8】

実施例 707

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 652.26.

【1 1 1 9】

実施例 708

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および シクロプロピル(2-クロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 634.22.

【1 1 2 0】

実施例 709

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 708.14.

【1 1 2 1】

実施例 710

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.87$; ES+: 634.27.

【1 1 2 2】

実施例 711

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および (3-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 690.09.

【1 1 2 3】

実施例 712

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ-エトキシ)-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN4 および シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 670.22.

【1 1 2 4】

実施例 713

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.93$; ES+: 702.40.

【1 1 2 5】

実施例 714

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 716.10.

【1 1 2 6】

実施例 715

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 684.19.

【1 1 2 7】

実施例 716

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-プロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および (3-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 682.16.

【1 1 2 8】

実施例 717

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.97$; ES+: 758.08.

【1 1 2 9】

実施例 718

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビシクロノネン BN10 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 626.25.

【1 1 3 0】

実施例 719

30

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 660.29.

【1 1 3 1】

実施例 720

40

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 670.22.

【1 1 3 2】

実施例 721

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

50

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 668.25.

【1 1 3 3】

実施例 722

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(3,5-ジフルオロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 650.23.

【1 1 3 4】

実施例 723

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 680.22.

【1 1 3 5】

実施例 724

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル(3-クロロベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 638.22.

【1 1 3 6】

実施例 725

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 684.12.

【1 1 3 7】

実施例 726

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-[4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル]-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 674.31.

【1 1 3 8】

実施例 727

10

20

30

40

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN3 および シクロプロピル-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.95$; ES+: 698.22.

【1 1 3 9】

実施例 728

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

10

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 618.28.

【1 1 4 0】

実施例 729

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミド ギ酸塩

20

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN10 および シクロプロピル-(3,5-ジメトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 664.27.

【1 1 4 1】

実施例 730

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

30

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 634.21.

【1 1 4 2】

実施例 731

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

40

代表的な方法 H および E に従って ビシクロノネン BN2 および シクロプロピル-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.89$; ES+: 696.14.

【1 1 4 3】

実施例 732

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)エチル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従って ビシクロノネン BN2 および (2-クロロベンジル)エ

50

チルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.90$; ES+: 672.14.

【 1 1 4 4 】

実施例 733

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 700.12.

10

【 1 1 4 5 】

実施例 734

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,3-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (3-クロロベンジル)シクロプロピル-アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN5 および (3-クロロベンジル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 656.19.

20

【 1 1 4 6 】

実施例 735

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.92$; ES+: 678.20.

30

【 1 1 4 7 】

実施例 736

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN2 および シクロプロピル-(3-メトキシベンジル)アミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.88$; ES+: 678.20.

40

【 1 1 4 8 】

実施例 737

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-エチルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および (2-クロロベンジル)エチルアミンから合成した。 LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 622.26.

【 1 1 4 9 】

実施例 738

50

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN7 および シクロプロピル-(3-メチルベンジル)アミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.91$; ES+: 614.32.

【1 1 5 0】

実施例 739

10

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[2-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 H および E に従ってビシクロノネン BN9 および (6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)シクロプロピルアミンから合成した。LC-MS: $R_t = 0.94$; ES+: 734.06.

【1 1 5 1】

実施例 740

20

(rac.)-(1R, 5S)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

実施例 149から、分離用キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分離した。

【1 1 5 2】

実施例 741

(rac.)-(1S, 5R)-7-}4-[3-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)プロピルフェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

30

実施例 149から、分離用キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分離した。

【1 1 5 3】

実施例 742

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-アセチル-7-}4-[3-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)プロピル]-フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)-シクロプロピルアミド ギ酸塩

代表的な方法 F および E に従ってビシクロノネン BB1 および 2,6-ジクロロ-4-メチルフェノールから合成した。LC-MS: $R_t = 0.96$; ES+: 666.35.

40

【1 1 5 4】

実施例 743

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-}4-[3-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸 (2-クロロベンジル)シクロプロピルアミド

代表的な方法 E に従ってビシクロノネン AL20から合成した。LC-MS: $R_t = 0.86$; ES+: 640.21.

【1 1 5 5】

50

一般式 I の化合物およびそれらの塩の活性を測定するために次の試験法を実施した。

本発明の化合物によるヒト組換えレニンの阻害

インビトロの酵素アッセイを、384 ウェルのポリプロピレン製プレート（ヌンク社）を用いて実施した。アッセイ用緩衝液は、1 mM の EDTA と 0.1 % の BSA を含有する 10 mM PBS（ギブコ BRL 社）から構成される。培養物は、各ウェル当り 50 μ L の酵素混合物および 2.5 μ L のレニン阻害剤を含む DMSO から構成される。酵素混合物を 4 $^{\circ}$ C で予備混合した。それは次の成分からなる：

- ・ヒト組換えレニン（0.16 ng/mL）
- ・合成ヒトアンギオテンシン（1-14）（0.5 μ M）
- ・ヒドロキシキノリン硫酸塩（1 mM）

10

次に、混合物を 37 $^{\circ}$ C で 3 時間インキュベートした。

【1156】

酵素活性およびその阻害率を求めるために、384 ウェルのプレート（ヌンク）での酵素免疫アッセイ（EIA）によって、蓄積 Ang I を検出した。5 μ L の培養物または標準を、事前に Ang I とウシ血清アルブミンとの共有結合複合体（Ang I-BSA）でコーティングした免疫プレートに移した。0.01 % のトゥイーン（Tween）20 を含有する上記アッセイ緩衝液中の Ang I 抗体溶液 75 μ L を加え、4 $^{\circ}$ C で一夜一次インキュベーションを行った。プレートを 0.01 % トゥイーン 20 含有 PBS で 3 回洗い、次に、抗ウサギペルオキシダーゼ結合抗体（WA934、アマーシャム社）とともに室温で 2 時間インキュベートした。プレートを 3 回洗浄後、ペルオキシダーゼ基質 ABTS（2, 2'-アジノジ（3-エチルベンズチアゾリンスルホネート））を加え、プレートを室温で 60 分間インキュベートした。0.1 M クエン酸（pH 4.3）で反応を停止させたのち、マイクロプレートリーダーを用い、405 nm でプレートを評価した。各濃度点について阻害百分率を計算し、酵素活性を 50 % 阻害するレニン阻害濃度（IC₅₀）を求めた。試験したすべての化合物の IC₅₀ 値は、100 nM 未満である。しかし、選ばれた化合物はいずれもきわめて良好な生体内利用率を示し、先行技術化合物よりも代謝的により安定である。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 オリヴィエー ベゼンコン
スイス連邦共和国 CH-4123 アルシュヴィル、ドーレンマットゥェグ 53
- (72)発明者 ダニエル バー
スイス連邦共和国 CH-4106 サーヴィル、アイム ローゼンガーテン 24
- (72)発明者 ウォルター フィシュリ
スイス連邦共和国 CH-4123 アルシュヴィル、オバートウェグ 64
- (72)発明者 ルボス リーメン
スイス連邦共和国 CH-4123 アルシュヴィル、クーゼランゲウェグ 28
- (72)発明者 シルヴィア リチャードビルドステイン
フランス共和国 F-68170 リックスハイム、ルー ドットマルシェイム 34a
- (72)発明者 ハンスピーター ウェーバー
スイス連邦共和国 CH-4146 ホックウォルド、シーウェンウェグ 45
- (72)発明者 トーマス ウィーラー
スイス連邦共和国 CH-4102 ビンニンゲン、ホールツライストラッセ 58

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平05-170768 (JP, A)
国際公開第97/009311 (WO, A1)
米国特許第03509161 (US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/08
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)